UNIVERSITÉ PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1973 N° 22

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Michel, Jacques DERVICHIAN
Né le 5 Mai 1942 à Paris
Interne des Hôpitaux de la Circonscription de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

UN CAS DE CARCINOÏDE DU GRÊLE SECRÉTANT DE LA THYROCALCITONINE ASSOCIÉ A UN ADÉNOME BÉNIN A CELLULES C DE LA THYROÏDE

Président de Thèse : Monsieur Ch. DEBRAY (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549212_0026

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Michel, Jacques DERVICHIAN
Né le 5 Mai 1942 à Paris
Interne des Hôpitaux de la Circonscription de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

UN CAS DE CARCINOÏDE DU GRÊLE SECRÉTANT DE LA THYROCALCITONINE ASSOCIÉ A UN ADÉNOME BÉNIN A CELLULES C DE LA THYROÏDE

Président de Thèse : Monsieur Ch. DEBRAY (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

Vos sacrifices consentis avec générosité
ont permis la réalisation de ce travail

A mon frère

A tous les miens qui me sont chers

En témoignage de mon affection

A Monsieur le Professeur Charles DEBRAY

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
d'Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse

Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre profonde gratitude

A Monsieur le Professeur Agrégé Daniel CATTAN

Chef du Service de Médecine Interne et Gastro-entérologie de l'Hôpital de Villeneuve St-Georges

Médecin des Hôpitaux

Qui m'a inspiré et guidé dans ce travail

Son enseignement riche et précis restera pour moi un exemple

Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère admiration

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur DANEL

Monsieur le Docteur GOZLAND

Monsieur le Docteur J. HEPP

Monsieur le Docteur ISRAEL

Monsieur le Docteur J. WEILL

Monsieur le Professeur R. FAUVERT

Monsieur le Docteur AUCLAIR

Monsieur le Professeur BONFILS

Dont j'ai eu l'honneur d'être externe

A mes Maîtres d'Internat

Monsieur le Docteur A. LEGER

Chef du Service de Médecine à l'Hôpital de Meaux

Qui a guidé mes premiers pas d'interne

Monsieur le Docteur R. HAAS

Chef du Service de Médecine de l'Hôpital de St-Cloud

Qui m'a enseigné l'alcoologie

Monsieur le Docteur C. TAVERNIER

Assistant d'Electro-Radiologie des Hôpitaux de Paris

Chef du Service de Radiologie de l'Hôpital de Gonesse

Qui a bien voulu m'initier à la radiologie digestive

Son désir de perfection, sa manière de raisonner me serviront de modèle

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mon fidèle attachement

Monsieur le Docteur M. LIEBESKIND

Chef du Service de Gastro-entérologie de l'Hôpital de Gonesse

Qui a bien voulu me réserver une place dans son service

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance

A Monsieur le Docteur P. DIVRY

Chef-Adjoint du Service de Radiologie de l'Hôpital de Gonesse

Qui a conduit avec patience et gentillesse mes premiers pas de radiologiste

A Monsieur le Docteur E. PAPPO

Chef de Clinique Assistant de l'Hôpital de Villeneuve St-Georges

Qui m'a fait découvrir l'endoscopie digestive

A Monsieur le Docteur René APKARIAN

in memoriam

Vous m'avez appris que des qualités
humaines et sociales sont indispensables
pour soulager les patients dont nous avons
la charge

UN CAS DE CARCINOÏDE DU GRELE SECRETANT DE LA THYROCALCITONINE ASSOCIE A UN ADENOME BENIN A CELLULES C DE LA THYROÏDE

-:-

P L A N

I. L'HYPERTHYROCALCITONINEMIE.

1. LA THYROCALCITONINE ..... p. 31
   A. Historique
   B. Notions biochimiques
   C. Notions physiologiques
   D. Méthodes de dosage
      a) Méthode biologique
      b) Méthode radio-immunologique

2. LA CELLULE C ..... p. 36
   A. Historique
   B. Anatomie
   C. Anatomie comparée
   D. Histochimie
   E. Sécrétions des cellules C

3. LES DYSTHYROCALCITONINEMIES ..... p. 39
   A. Le cancer médullaire de la thyroïde à stroma amyloïde (C.M.T.)
      a) Généralités
      b) Etiologie
      c) Anatomie pathologique
      d) Clinique
      e) Biologie
   B. Les autres causes d'hyperthyrocalcitoninémie
      a) Cancer trabéculaire de la thyroïde
      b) Hyperthyroïdie traitée par des antithyroïdiens de synthèse
      c) Phéochromocytome
      d) Hyperparathyroïdisme primaire
      e) Hypercalcémie

C. Nous étudierons plus particulièrement deux lésions susceptibles de donner une hyperthyrocalcitoninémie
a) les carcinoïdes
b) L'adénome à cellules C

4. ORIGINE DE L'HYPERTHYROCALCITONINEMIE DE NOTRE MALADE ..... p. 52

II . RETENTISSEMENT BIOLOGIQUE ..... p. 56

III. IMPORTANCE THEORIQUE DE L'HYPERTHYROCALCITONINEMIE DU CARCINOIDE ..... p. 59

1. CETTE SECRETION DE T.C.T. VIENT S'AJOUTER AUX NOMBREUSES SECRETIONS DEJA CONNUES DES CARCINOIDES ..... p. 59
A. Généralités
B. Sécrétions certaines des carcinoïdes
a) Sérotonine
b) Bradykinine
c) Kallikréine
d) Histamine
e) A.C.T.H.
f) M.S.H.
g) Insuline

2. CETTE HYPERSECRETION DE T.C.T. VIENT S'AJOUTER A LA LISTE DES TUMEURS SECRETANT DE LA T.C.T. ..... p. 64

3. LA PLURALITE DE SECRETION DES TUMEURS NEES DES CELLULES ISSUES DE LA CRETE NEURALE EST MAINTENANT BIEN CONNUE ..... p. 65

A. Phéochromocytome
B. Les Carcinoïdes
C. Les C.M.T.
D. Le syndrome de Zollinger-Ellison
E. Les insulomes
F. Les sympathoblastomes

IV. CELLULE C ET CELLULE DE K.M. FONT PARTIE D'UN SYSTEME CELLULAIRE DIT SYSTEME DES CELLULES CLAIRES DE FEYRTER ..... p. 70

1. HISTORIQUE ..... p. 70

2. HISTOCHIMIE ..... p. 74

3. LES PROLIFERATIONS SIMULTANEES ..... p. 75
   A. Le C.M.T.
   B. Le phéochromocytome
   C. Le syndrome de Zollinger-Ellison
   D. Les tumeurs carcinoïdes
   E. Dans le cas de notre malade

CONCLUSIONS ..... p. 82

-:-

I N T R O D U C T I O N

Une hyperthyrocalcitoninémie franche a été considérée comme spécifique du cancer médullaire de la thyroïde et une thyroïdectomie a pu être décidée sur ce signe biologique (48) en particulier dans les familles de sujets atteints de cancer médullaire (54). Pourtant une haute teneur en thyrocalcitonine (T.C.T.) a été récemment mise en évidence dans des extraits de phéochromocytome, de carcinoïde bronchique et digestif (61), (60) (58), d'adénomes bénins à cellules C de la thyroïde (61) (60). Une élévation du taux sérique de la T.C.T. a également été démontrée chez les porteurs de ces affections.

Nous rapportons l'observation d'une association carcinoïde du grêle avec métastases hépatiques et adénome bénin à cellules C de la thyroïde où l'élévation de la T.C.T. sérique disparut après thyroïdectomie et résection du carcinoïde du grêle malgré la richesse en T.C.T. des métastases hépatiques.

A la suite de cette observation nous étudierons les dysthyrocalcitoninémies, leur retentissement biologique, l'importance théorique de l'hyperthyrocalcitoninémie dans les carcinoïdes. L'existence d'un système cellulaire périphérique diffus appelé système des cellules claires de Feyrter pourrait permettre d'expliquer la sécrétion de T.C.T. par le carcinoïde et l'association tumorale.

OBSERVATION :

Madame CHA... 45 ans, fut hospitalisée dans le service en mars 1971 pour "une masse de l'hypochondre droit découverte fortuitement et une diarrhée".

Le début de la maladie remontait à juillet 1969 : la malade décrivait alors une diarrhée de 5 à 10 selles liquides par jour, diurnes et nocturnes, jamais hémorragiques, avec parfois des glaires, sans fièvre, sans douleur abdominale. Cet épisode régressa spontanément semble-t-il au bout de quelques jours.

De juillet 1969 à juin 1970, le malade rapportait quelques petits épisodes diarrhéiques déclenchés par les émotions.

En juin 1970, elle présenta de nouveau une diarrhée faite de 5 à 6 selles par jour à prédominance nocturne, sans fièvre ni altération de l'état général.

Dès cette période la malade avait constaté une relation entre son état nerveux ou psychique et la diarrhée. Elle disait "ne jamais avoir de diarrhée le dimanche ou les jours heureux".

Deux mois plus tard, Mme CHA... effectua un séjour de 3 semaines au Maroc. Dès la fin de la première semaine apparut une nette recrudescence de la diarrhée constituée alors de 10 selles par jour, diurnes et nocturnes. Ce nouvel épisode ne l'inquiéta pas car la plupart des gens de son entourage avaient les mêmes troubles.

Jusqu'à Noël 1970, les troubles du transit persistèrent au rythme de 6 à 7 selles par jour à prédominance nocturne.

De janvier 1971 à la date de son hospitalisation, l'état clinique changea peu, 3 à 4 selles semi-liquides par jour contenant des débris alimentaires parfois accompagnées de troubles dyspeptiques, d'éructations et de quelques douleurs de l'hypochondre droit à type de broiement ou de torsion, calmées par l'exonération.

A l'inspection on était frappé par l'érythrose du visage. L'interrogatoire permit d'apprendre l'existence depuis 5 ans d'accès de bouffées de chaleur du visage de brève durée : 1 à 2

minutes survenant essentiellement après les repas. La fréquence de ces accès a augmenté avec le temps. Selon la malade, ils débutaient au niveau du visage puis s'étendaient au cou. Ils pouvaient être déclenchés par les émotions. Depuis 6 mois il existait une érythrose permanente des pommettes.

L'étude des antécédents familiaux était négative. Sur le plan personnel les points suivants furent rapportés :
- à 20 ans : crise de colique néphrétique droite. On retrouve des cristaux d'oxalate dans les urines
- à 25 ans : ictère avec selles décolorées : hépatite virale ?
- à 30 ans : nouvelle crise de colique néphrétique plus intense que la précédente nécessitant une hospitalisation de 10 jours.
- à 37 ans : grossesse normale. Accouchement normal. Naissance d'une petite fille. Il apparut une phlébite gauche dans les suites dont il persiste des troubles trophiques en particulier des varices. Celles-ci avaient motivé la consultation chez son médecin traitant, lequel découvrit la masse de l'hypochondre droit.

EXAMEN CLINIQUE.

La malade, en bon état général, pesait 52 kg pour une taille de 1,61 m.

La palpation abdominale montrait une hépatomégalie importante de 16 cm sur la ligne mammelonnaire, très dure, irrégulière, sans splénomégalie, ni ascite. Sous le foie mais paraissant lui appartenir, on percevait une volumineuse masse arrondie de la taille d'une orange.

Il existait un goître d'importance moyenne, symétrique, datant de l'adolescence. La palpation permit de découvrir au niveau du lobe droit un nodule dur de la taille d'une cerise. Il n'y avait pas de manifestations fonctionnelles, pas d'adénopathie cervicale, pas de signes cliniques d'hyperthyroïdie.

Le reste de l'examen en particulier l'auscultation cardiaque était normale.

Au total, on se trouvait en présence d'une femme en bon état général présentant une hépatomégalie irrégulière, une érythrocyanose intense des pommettes, un goître ancien avec un nodule du lobe droit et une diarrhée.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

Sur le plan hépatique, le bilan biologique révélait un discret syndrome rétentionnel : Bilirubine 10 mg/l, phosphatases alcalines 120 mU/ml (normale 85 mU/ml) cholestérol total 2,38 g/l, sans syndrome de cytolyse : transaminases S.G.O.T. 45 mUI/ml (Normale 50 mUI/ml), sans insuffisance hépato-cellulaire, albumine 35 g/l, taux de prothrombine 70 %. Le taux des globulines était de 25 g/l, le tracé électrophorétique était normal. La scintigraphie hépatique montrait une hépatomégalie considérable avec images lacunaires disséminées et empreintes marginales arrondies (voir figures 1 et 2).

La diarrhée fut explorée. Le poids des selles variait entre 200 et 600 g/24 h. L'examen fonctionnel de la digestion (type Goiffon) concluait ainsi : "selles d'évacuations non accélérées avec forte hypersécrétion, bonne capacité digestive, putréfactions dominantes, parasites non constatés". La rectoscopie et le lavement baryté étaient normaux. Les radiographies de l'intestin grêle révélaient des images de grêle fonctionnel et une accélération du transit, le caecum étant atteint en 2 heures sans image de sténose ni d'infiltration tumorale. Le temps de transit du carmin était de 4 heures. Le bilan phosphocalcique donna les résultats suivants : calcémies très variables : 83, 89, 81, 107 mg/l calciurie : 65 et 175 mg/24 h., phosphorémie : 43 mg/l.

Sur le plan thyroïdien, la scintigraphie effectuée avec du technicium 99 car la malade était saturée en iode, mit en évidence une fixation homogène normale du lobe gauche et à droite une zone hypofixiante dans la région médiane et externe du lobe faisant suspecter une lacune à ce niveau (voir figure 3)

Laparoscopie : Volumineuse hépatomégalie comportant de nombreux nodules métastatiques. L'un de ceux-ci appendu à la face inférieure du lobe droit, correspondait aux données de la palpation abdominale. Le péritoine était normal. Il existait sur

Figure 1

Scintigraphie hépatique, face postérieure

Hépatomégalie avec images lacunaires disséminées et empreintes marginales arrondies

Figure 2

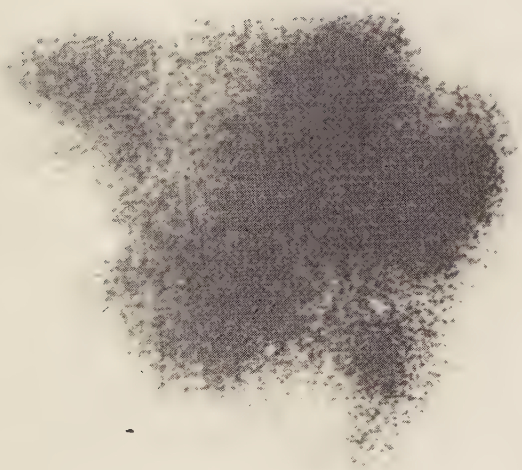
Scintigraphie hépatique, profil.

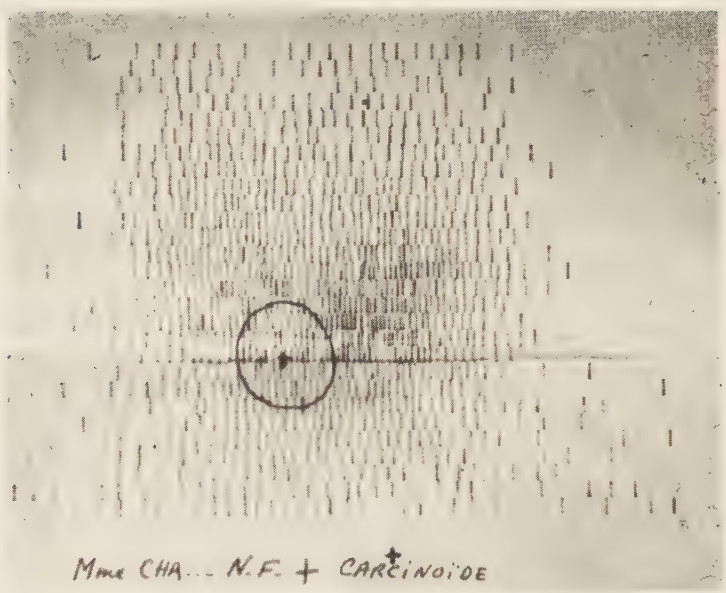
Images lacunaires centrales et marginales correspondant aux nombreuses métastases hépatiques.

Figure 3

Scintigraphie thyroïdienne.

Il existe une zone hypofixiante au niveau de la région médiane et externe du lobe droit.





Mme CHA... N.F. + CARCINOÏDE

le dôme utérin quelques nodules rouge foncé.

Divers autres examens ont été effectués : la radiographie pulmonaire était normale ainsi que les examens radiographiques de la vésicule biliaire et du squelette. Il existait une discrète anémie 3,5 millions de globules rouges par ml, hémoglobine 11 g % et une leucocytose normale 5500 globules blancs par ml. La vitesse de sédimentation était de 6-15.

Au total, il s'agissait d'une diarrhée motrice accompagnée de métastases hépatiques, d'un nodule froid thyroïdien et de flush. Des explorations hormonales furent alors demandées.

Le dosage de la sérotonine fut effectué par le Pr GEFFROY. Deux dosages de sérotonine sanguine étaient concordants : 0,96 γ/ml, 0,99 γ/ml et nettement au-dessus de la normale (0,35 ± 15 γ/ml) (voir figure 4). Dosage de l'acide 5 hydroxy indol acétique (5 H.I.A.A.) urinaire : 90 mg/24 h. (voir figure 4).

	Avant l'intervention	Normale
SEROTONINE SANGUINE (1)	- 0,96 γ/ml	- 0,35 ± 15 γ/ml
5 H.I.A.A.	90 mg/24 h.	2 à 10 mg/24 h.

	Après l'intervention	Normale
SEROTONINE SANGUINE	- 1,82 γ/ml	0,1 à 0,2 γ/ml
SEROTONINE URINAIRE	915 γ/24 h.	160 ± 80 γ/24 h.
5 H.I.A.A.	284,1 mg/24 h	2 à 10 mg/24 h.

Figure 4. Dosage de la sérotonine et des 5 H.I.A.A.

(1) Dosages effectués à Rouen (Pr GEFFROY)
(2) Dosages effectués au laboratoire de biochimie de l'hôpital St Louis (Pr agrégé C. DREUX).

La thyrocalcitonine dans le sang veineux périphérique fut dosée par le Pr MILHAUD par la méthode biologique. Le taux de 19,5 mU/ml était comparable à ceux que l'on observe dans les cancers médullaires de la thyroïde (voir figure 5). D'autres dosages furent effectués lors de l'intervention dans le sang veineux thyroïdien et dans les organes intéressés par le processus tumoral par les 2 méthodes biologiques et radio-immunologique (voir figure 5).

Méthode biologique (mU/mg ou mU/ml			
	Normaux	Cancer médullaire	Mme CHA...
SANG		4 à 120	19,5
THYROIDE	0,2	0,6 à 580	0,307
GRELE	0		0,192
Méthode radio-immunologique (mg/ml ou ng/mg)			
SANG	0,064	14 à 700	5,5
THYROIDE	1,8	3 à 3000	5,2
GRELE	0		1,177
FOIE	0		62,2

Figure 5.- DOSAGE DE LA T.C.T. DANS LE SANG et les différents organes testés avec à titre comparatif les valeurs normales correspondantes à celles observées chez des patients atteints de C.M.T.

Les dosages de la bradykinine, du bradykininogène, de l'activité kininasique ne révélèrent pas de variations significatives comme on peut en observer au cours des tumeurs carcinoïdes. La diminution de la bradykinine dans le sang veineux thyroïdien allait de pair avec l'augmentation de l'activité kini-

nasique (figure 6). Une augmentation plus nette de l'activité kininasique est généralement l'indice le plus important observé dans les tumeurs carcinoïdes. Celle-ci est dosée en unités kininasiques. L'absence de références bibliographiques concernant les dosages dans le sang artériel ne permet pas de juger des résultats.

	Sang artériel	Sang veineux thyroïdien	Normales dans le sang veineux périphérique
DRADYKININE	26 ng/ml	5 ng/ml	26 ± 10 ng/ml
BRADYKININO-GENE	68 ng/ml	57 ng/ml	45 ± 18 ng/ml
ACTIVITE KININASIQUE	7 unités	9,5 unités	6,4 ± 2,5 unités

Figure 6.- DOSAGE DE BRADYNININE (1)

*

Dans l'impossibilité de trancher entre un carcinome médullaire de la thyroïde et un carcinoïde digestif non visible sur les clichés radiologiques, compte tenu du bon état général et de la lenteur d'évolution de ces tumeurs, on décide un double abord chirurgical thyroïdien et abdominal.

INTERVENTION : le 29.4.71, Pr Agrégé D. MELLIERE.

1) Cervicotomie horizontale agrandie le long du bord antérieur des deux sterno-cléido-mastoïdiens. Tumeur thyroïdienne

---

(1) Dosages effectués par M. VEDRINE (Laboratoire Spécia).

droite, adénome centro-latéral d'un diamètre d'un centimètre ; quelques adénopathies jugulo-carotidienne gauches. Dans un premier temps on cathétérise la veine thyroïdienne inférieure droite afin de recueillir du sang veineux d'origine thyroïdienne puis une collatérale de la jugulaire afin de recueillir du sang mêlé. On commence des 2 côtés par un petit curage jugulo carotidien et cervical antérieur. Etant donné l'existence de métastases hépatiques on ne pratique pas un curage complet. Les muscles sous-hyoïdiens sont ensuite sectionnés au-dessus et au-dessous de la thyroïde. Les éléments artériels et veineux thyroïdiens inférieurs sont sectionnés un par un. Les nerfs récurrents et les parathyroïdes sont isolés. Au préalable, on s'orientait vers une lobectomie totale droite et une lobectomie partielle gauche, mais l'existence d'une lésion nodulaire dans le lobe contro-latéral, et la connaissance de lésions médullaires bilatérales, font opter pour une thyroïdectomie totale sans examen histologique extemporané.
Drainage par 2 redons.
Fermeture plan par plan.

2) Laparotomie médiane sous ombilicale. On constate de très nombreuses et très volumineuses métastases hépatiques, une tumeur du grêle siégeant sur toute une hémi-face et légèrement sténosante située à mi-distance de l'angle duodéno-jéjunal et de la valvule de Bauhin, une lésion métastatique sur le dôme utérin d'un centimètre de diamètre, une ascite de 200 cm3.

Résection segmentaire courte de 5 cm en amont et en aval de la tumeur. Anastomose termino-latérale en un plan. Il n'y a pas d'adénopathies mésentériques. Les organes rétro-péritonéaux sont aussi examinés et l'on constate qu'il n'y a pas de lésions dans les aires surrénaliennes.

3) Biopsie hépatique portant sur une métastase au bord antérieur du lobe gauche.

4) Biopsie de la métastase utérine. Fermeture plan par plan.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE (Pr agrégé CHELLOUL, Dr C. CALMETTES).

1) La tumeur iléale mesure 1,5 cm de diamètre. Elle intéresse la région profonde de la muqueuse et les musculeuses, atteint le méso.

Histologiquement cette tumeur est constituée par des cordons anastomosés ou des alvéoles tumoraux, irrégulièrement calibrés, creusés de cavités arrondies, formant des dispositions pseudo-acineuses. Les cellules tumorales sont petites bien limitées, cylindro-cubiques ou polygonales avec quelques vacuoles intra-cyto-plasmique et de fines granulations acidophiles de densité irrégulière. Le noyau est central, arrondi, turgescent, finement réticulé, souligné par des granulations chromatiques. En bordure des cordons ou des travées, les éléments cellulaires prennent une disposition palissadique alors qu'au contact des images pseudo-glandulaires, les cellules sont cylindriques, bipolaires, groupées en rosettes ou en vésicules. Les mitoses et les monstruosités sont absentes. Il existe des granulations argentaffines denses, essentiellement infra-nucléaires, peu abondantes au pôle apical des cellules et à l'intérieur des alvéoles tumoraux. Entre les cordons et les alvéoles on note de larges zones scléreuses avec des remaniements hyalins plus ou moins denses ; ailleurs le stroma est de type capillaire grêle.

2) L'étude du prélèvement biopsique hépatique montre l'existence d'une dissémination tumorale métastatique multinodulaire toujours bien différenciée et régulière, avec un stroma de type capillaire, endocrinoïde mais avec une composante angiomateuse présentant par place des aspects lacunaires. Ces nodules tumoraux sont de taille très inégale et s'accompagnent d'une injection capillaire sinusoïde par des éléments épithéliomateux massifs au sein de thromboses fibrino-cruoriques. Ca et là le parenchyme renferme quelques infiltrats lympho-plasmocytaires non spécifiques. Les argentations confirment encore ici le caractère granulaire typique du cytoplasme cellulaire prédominant au niveau des éléments palissadiques, en périphérie des alvéoles épithéliomateux.

3) Examen de la biopsie myométriale : les coupes sériées montrent des micro-embols lymphatiques entourés de larges zones de sclérose hyaline interstitielle. Le nodule est formé de cellules polyédriques, centrales, cylindriques, à disposition palis-

sadique en périphérie, avec des granulations argentaffines nettes et caractéristiques, infra-nucléaires sur les éléments périphériques, intra-cytoplasmiques et moins denses au niveau des autres éléments tumoraux.

4) Au niveau du corps thyroïde, il existe deux nodules tumoraux de 12 mm de diamètre occupant le lobe avec des micro-remaniements nodulaires para-isthmiques et lobaires gauches, l'un de ceux-ci est le siège d'un micro-foyer de remaniement apoplectique. Les tumeurs lobaires droites sont constituées par une prolifération cellulaire cylindro-cubique ou polyédrique à noyau vésiculeux et à cytoplasme clair, sans aucun caractère de malignité. Les éléments réalisent des structures vésiculaires nettes avec image de résorption colloïde associées à des structures insulaires ou micro-trabéculaires limitées par une mince lame collagène ou réticulinique, séparées par un système capillaire de type lacunaire. Ces cellules à noyau régulier et à chromatine finement ponctuée, présentent un cytoplasme granuleux éosinophile. En certains points, les éléments tumoraux prennent un aspect atrophique, dédifférencié du fait d'une sclérose collagène du stroma avec quelques remaniements éosinophiles vitreux de type hyalin. La disposition architecturale des travées est bien différente de celle du carcinoïde.

A côté de ces nodules tumoraux principaux, on note une hyperplasie nodulaire, dystrophique, goîtreuse, essentiellement de type vésiculaire, colloïde, bien différenciée, régulière mais avec des micro-foyers de remaniements oedémateux, apoplectiques et quelques calcifications.

5) Les prélèvements ganglionnaires lymphatiques jugulo-sus-claviculaires gauches et droits sont histologiquement dans les limites de la normale avec dans la partie sus-claviculaire des vestiges thymiques.

L'ensemble réalise donc un carcinoïde jéjunal avec métastase hépatiques massives et micro-embol tumoral intra-lymphatique myométrial associé à une dystrophie nodulaire goîtreuse et à deux adénomes polymorphes trabéculo-vésiculaires, thyroïdiens à composante cellulaire oxyphile.

Un certain nombre de colorations complémentaires ont été

mises en oeuvre sur les différents prélèvements : coloration trichromique de Gaba (28), hématoxyline plombée (81) argentation (34) (Masson grandi), Schiff, bleu Alcian (28), bleu de toluidine (81) après hydrolyse acide, coriphosphine O (15) et pseudo-isocyanine avec recherche de la fluorescence induite, rouge congo alcalin (R.C.A.) et cristal violet.

Ces techniques objectivent l'absence d'amylose et la présence dans les localisations du carcinoïde, et dans la partie trabéculaire des adénomes de réactions caractéristiques des cellules de la ligne A.P.U.D. communes aux cellules C et à diverses cellules issues de la crête neurale. Cependant, les tumeurs carcinoïdes apparaissent bien différentes de l'adénome par l'intensité de ces réactions et la polarisation habituelle des granulations mises en évidence (voir figure 7)

			Gabe	Argentation	Grandi	Hématoxyline	P. A. S.	Bleu de Toluidine	Bleu Alcian	Corisphos-phine O	Pseudo-Isocyanine	R.C.A.
CALCINOIDE ILEAL			+	+++	+	+		+	-	++	+	-
FOIE	PARENCHYME		-		-	-	++	-	-	-	+	-
	METASTASES		+	+++	+	+	-	+	-	+		-
UTE-RUS	ZONES DE NE-CROSE		+		-		+		-			-
	METASTASES		+		+		-		-			-
THY-ROI-DE	VESICULES		-		-		+		-			-
	CEL-LULES CLAI-RES	BOUIN I	(+)	±	+		+	-	-			-
		BOUIN II	+	±	+		±		-			-
		BOUIN III	+++	+	++	-	±		-	+		-

Tableau 7.- COLORATIONS SPECIALES

EVOLUTION.

Les suites opératoires immédiates furent très favorables, cependant la diarrhée persista et devint peu à peu invalidante. Le syndrome carcinoïdien s'accentua. Des télangiectasies des pommettes apparurent. L'auscultation cardiaque demeura normale. Les dosages de thyrocalcitonine faits 4 et 8 mois après l'intervention par la méthode radio-immunologique furent négatifs. La malade reçut chaque jour des extraits thyroïdiens à petite dose pour compenser les effets de la thyroïdectomie.

En janvier 1972, la malade fut réhospitalisée dans le service pour une aggravation de la diarrhée constituée alors de 10 à 20 selles par jour, diurnes et nocturnes très invalidantes. A l'examen il existait une discrète ascite et surtout des oedèmes des membres inférieurs. Le foie avait nettement augmenté de volume, atteignant l'hypochondre gauche. Un traitement de codéine et de codéthylline sembla avoir un effet heureux sur la diarrhée. Mais quarante huit heures après le début du traitement, Mme CHA... présenta un syndrome occlusif avec collapsus obligeant à intervenir dans des conditions désespérées.

Compte rendu opératoire : le 6.2.72, Dr KOSELEFF.

Médiane sous-ombilicale. Tout l'étage sus mésocolique est barré par le foie plein de métastases. Il existe un infarctus massif du grêle s'étendant sur plus de deux mètres. La racine du mésentère correspondant est le siège d'une métastase qui oblitère les vaisseaux correspondants.

Après une infiltration de xylocaïne et une demi-heure d'attente, devant l'aspect irréversible des lésions, on résèque environ 2,5 mètres de grêle, jusqu'à la valvule de Bauhin. Le caecum est dilaté, mais viable. Fermeture du bout distal en deux plans. Jéjuno-transversostomie sur la partie gauche du transverse : fermeture en deux plans sans drainage.

Compte-rendu anatomo-pathologique :

L'étude histologique confirme l'existence d'un infarcissement mésentérique caractérisé par une nécrose de coagulation de la quasi totalité de la paroi intestinale qui apparaît par ailleurs infiltrée par des éléments lymphoplasmocytaires et dissociée par des suffusions oedémateuses et hémorragiques. Le méso est congestif mais ne montre aucune thrombose ou embolie visible.

Conclusion : Infarctus mésentérique avec nécrose pariétale. La malade ne reprit pas connaissance et décéda quelques jours plus tard.

COMPTE RENDU D'AUTOPSIE : le 11.2.72 (Pr PINAUDEAU)

L'autopsie révéla les points suivants :
- Thyroïde : absente. Aucun reliquat de tissu thyroïdien n'est visible.
- Parathyroïdes : difficilement retrouvées au sein du tissu scléreux.
- Pas d'adénopathie latéro-cervicale anormale.
- Petit épanchement pleural bilatéral citrin de 100 cc environ.
- Poumons : pas de métastase
- Péricarde : pas d'adhérence
- Coeur : volume sensiblement normal sans hypertrophie ventriculaire droite ou gauche. Pas de dilatation des cavités. Orifices valvulaires normaux.
- Abdomen : présence d'une légère sérosité sanguinolante
- Estomac : normal, pas de tumeur, pas d'ulcères.
- Intestin grêle : il persiste 70 cm environ d'intestin grêle. Ce dernier est abouché au côlon transverse. Aucune anomalie n'est notée au niveau de l'intestin grêle restant, ni de la bouche d'anastomose. Le mésentère, légèrement congestif, ne montre aucune métastase.
- Colon : aucune anomalie
- Foie : volumineux, pesant vraisemblablement plus de 4 kg, truffé de très nombreuses métastases de taille variant entre 1 ou 2 cm et 5 ou 6 cm de diamètre. A la coupe, ces nodules

métastatiques apparaissent fréquemment hémorragiques dissociés par des suffusions sanguines. Un certain nombre d'entre eux sont partiellement nécrosés, d'autres apparaissent blanchâtres. Le foie entre les nodules métastatiques, témoigne d'une congestion centro-lobulaire banale.

- Voies biliaires, vésicule : perméables, pas de lithiase
- Pancréas : sensiblement normal, sans tumeur
- Rate : volume normal, congestive, légèrement hyperplasique
- Veine porte et ses branches : normales
- Pelvis : R.A.S.

Conclusion : Métastases hépatiques multiples
Signes polyviscéraux de collapsus.

Le compte rendu histologique des divers prélèvements ne nous est pas encore parvenu.

RESUME DE L'OBSERVATION.

Une femme de 45 ans fut hospitalisée pour une masse de l'hypochondre droit et une diarrhée. Très rapidement on parvint à établir le caractère métastatique du foie et le type moteur de la diarrhée. L'existence de flush ou orages vaso-moteurs de la face et d'un goître uni nodulaire firent demander des dosages hormonaux. Une élévation du taux sérique de la T.C.T. fit d'abord penser à un cancer médullaire de la thyroïde métastasé au foie. Cependant, le syndrome carcinoïdien, le taux élevé de la sérotonine sanguine et des 5 H.I.A.A. urinaires firent rechercher un carcinoïde. Le bon état général de la malade permit une double intervention thyroïdienne et abdominale. Les constatations opératoires et surtout anatomo-pathologiques permirent de porter le diagnostic de tumeur carcinoïde du grêle associé à un adénome bénin thyroïdien à cellules C. Les métastases hépatiques et utérines étaient dûes au carcinoïde comme le prouvaient l'examen anatomo-pathologique et les colorations spéciales. La disparition de la T.C.T. circulante posa le problème de son origine thyroïdienne ou carcinoïdienne. Le carcinoïde et surtout les métastases hépatiques (62,2 ng/ml) étaient riches en T.C.T. ; la thyroïde contenait peu de T.C.T. et le taux de T.C.T. Dans le sang veineux thyroïdien fut nul.

*

Cette observation amène un certain nombre de commentaires. Elle présente deux intérêts essentiels : nouvel exemple de sécrétion de T.C.T. par une tumeur carcinoïde, association d'une tumeur carcinoïde du grêle et d'un adénome bénin thyroïdien à cellules C.

Nous envisagerons successivement :

1) les connaissances actuelles sur les hyperthyrocalcitoninémies
2) l'origine de l'hyperthyrocalcitoninémie de notre malade
3) son retentissement biologique
4) l'importance théorique de la sécrétion de T.C.T. par le carcinoïde
5) la signification possible de l'association carcinoïde, adénome à cellules C.

-:-

I. L'HYPERTHYROCALCITONINEMIE

Nous allons rappeler dans ce chapitre les notions essentielles concernant la T.C.T., la cellule C, les causes d'hyperthyrocalcitoninémies, pour discuter par la suite l'origine de celle rapportée dans cette observation.

1. LA THYROCALCITONINE.

La thyrocalcitonine bien que de découverte récente est maintenant bien connue. Les notions principales la concernant peuvent être retrouvées dans des revues générales (57) (25) (44) (85).

A. Historique.

La découverte de la parathormone par Collip (57) en 1925 parut résoudre le problème de la régulation hormonale de la calcémie. La pathologie des glandes parathyroïdes en précisait le mécanisme : l'absence de glandes provoque une hypocalcémie, l'adénome parathyroïdien s'accompagne d'hypercalcémie. L'injection de parathormone élève la calcémie.

Cette régulation simple du métabolisme calcique fut mise en doute par l'observation suivante : lors d'une hypercalcémie provoquée, le retour à la normale est beaucoup plus lent chez les chiens parathyroïdectomisés que chez les normaux.

A la suite de ces expériences, COPP (25) (18) vers 1961-1963, émit l'hypothèse de l'intervention d'un système antagoniste hypocalcémiant. Il rechercha ce facteur hypocalcémiant dans

les parathyroïdes. Il crut en déceler l'existence en faisant baisser la calcémie d'un chien dont les glandes parathyroïdes étaient perfusées par du sang riche en calcium. Il appela Calcitonine le principe hypocalcémiant parathyroïdien qu'il ne put extraire.

L'origine parathyroïdienne de la calcitonine a été contestée car chez le chien, il est difficile de dissocier les parathyroïdes de la glande thyroïde.

En 1963, un an plus tard, HIRSCH et MUNSON (57) découvraient chez le rat l'existence d'un facteur hypocalcémiant et hypophosphatémiant thyroïdien dont l'extraction est relativement simple et les effets sont très reproductibles. Ils proposèrent le nom de thyrocalcitonine pour cette substance d'origine thyroïdienne.

Les travaux de FOSTER et MAC INTYRE (44) sur la chèvre et le porc, où thyroïde et parathyroïde sont morphologiquement distincts, ont confirmé que la substance hypocalcémiante est bien élaborée par le corps thyroïde.

Chez la grande majorité des mammifères, cette hormone a été isolée à partir de la thyroïde. Chez les oiseaux et les poissons la calcitonine est fabriquée par les glandes ultimobranchiales situées selon les espèces au niveau du cou ou du médiastin. Chez les mammifères ces glandes ultimobranchiales sont incorporées à la thyroïde.

PEARSE (25) (14) s'est efforcé de préciser le type de cellule thyroïdienne élaborant la thyrocalcitonine. Il observa des variations de l'activité phosphatasique des cellules parafolliculaires en fonction de la calcémie et en conclut que les cellules parafolliculaires produisaient la thyrocalcitonine. Il confirma cette observation à l'aide de techniques immunofluorescentes (14) et proposa le nom de cellules C pour désigner les cellules productrices de calcitonine. Les cellules C existent chez tous les animaux et chez l'homme.

B. Notions biochimiques.

La thyrocalcitonine a d'abord été extraite de la thyroïde du rat mais c'est grâce au porc que l'on a pu obtenir les plus grandes quantités d'hormone. Une purification complète a permis de déterminer la composition chimique. Il s'agit d'un polypeptide de poids moléculaire d'environ 3600, formé d'une chaîne de 32 acides aminés avec un pont disulfure en position 1-7. La longueur de la chaîne et la constitution des extrémités sont constantes (22).

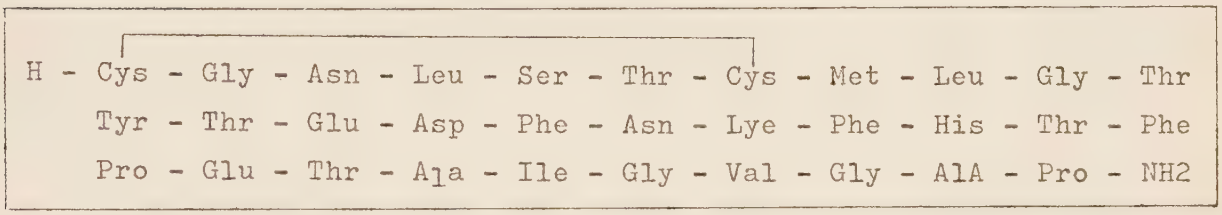


Figure 8.- Formule de la thyrocalcitonine de l'homme

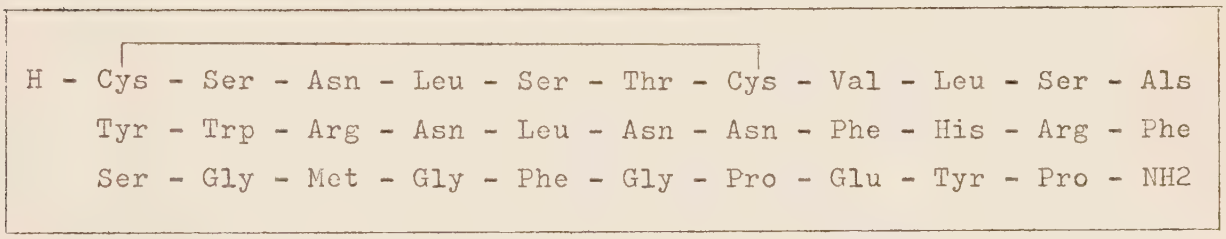


Figure 9.- Formule de la thyrocalcitonine du porc

La calcitonine humaine est analogue à celle du porc, mais il existe 18 différences dans la nature et la séquence des acides aminés. Le milieu de la chaîne est variable suivant les espèces et représente le centre immunologique. Cette dissociation entre effets biologiques et séquence immunologique est responsable de la difficulté du dosage radio-immunologique de la T.C.T. Une synthèse complète de calcitonine humaine et porcine a pu être réalisée récemment (62).

L'activité biologique spécifique du produit hormonal exprimée en unité M.R.C. (Medical Research Council) est sensi-

blement la même pour l'hormone humaine et porcine tant naturelle que synthétique. L'unité M.R.C. correspond à l'activité hypocalcémiante contenue dans 40 mg d'extrait purifié.

Dans le plasma la calcitonine est à un taux très faible, 0,064 ng/ml. Elle est en partie liée à une protéine plasmatique et en partie libre (41).

C. Notions physiologiques.

La mise en jeu de la sécrétion de thyrocalcitonine semble directe, exclusivement conditionnée parl'élévation du taux de calcium sanguin (57) (44) (41).

L'effet hypocalcémiant de la T.C.T. est rapide et ne semble associé à aucun autre mécanisme de même nature. En l'absence de corps thyroïde, une hypercalcémie expérimentale ne se réduit que lentement.

L'hypophysectomie inhibe la synthèse des hormones thyroidiennes iodées, mais n'entraîne pas de modification de la teneur en T.C.T. de la glande thyroïde. L'étude des coupes histologiques des thyroïdes des animaux hypophysectomisés montre une atrophie des cellules principales et une conservation des cellules parafolliculaires (57). La sécrétion de T.C.T. est indépendante de l'hypophyse (57) et du système parathyroïdien (44).

L'effet hypocalcémiant de la T.C.T. semble indépendant du rein et de l'intestin. Elle agit directement sur l'os en diminuant la résorption osseuse spontanée ou stimulée par la parathormone. Ceci a été démontré par FRIEDMAN et RAISZ (15) sur des préparations d'os, in vitro. Les excrétions fécales et urinaires du calcium demeurent normales pour certains (44). Pour d'autres (57) la T.C.T. augmente surtout la phosphaturie et plus accessoirement la calciurie.

La T.C.T. entraîne également une hypophosphatémie par son action au niveau de l'os. Cet effet doit être bien distingué

de celui de la parathormone qui est identique mais pas action rénale.

Enfin, il faut rappeler que la T.C.T. n'a aucune action sur le tube digestif en particulier sur sa motricité.

D. Méthodes de dosages.

Il existe deux méthodes de dosage, l'une biologique, la première en date, l'autre plus récente, radio-immunologique.

a) Méthode biologique.

Elle est basée sur l'appréciation quantitative de l'action hypocalcémiante et hypophosphatémiante de la substance à tester.

b) Méthode radio-immunologique.

Elle a été mise au point par TASHJIAN (84). Elle est réalisable depuis la synthèse de la calcitonine humaine dont elle est spécifique. Elle est beaucoup plus sensible que les dosages biologiques. La calcitoninémie normale est de 0,064 ng/ml. En cas de cancer médullaire de la thyroïde le dosage radio-immunologique a toujours montré des taux supérieurs à 1 ng/ml pouvant même atteindre 50 ng/ml.

	Méthode biologique mU/mg ou mU/ml	Méthode radio-immunologique ng/ml ou ng/ml
Sang	Indétectable	0,064 ng/ml
Thyroïde	0,2 mU/mg	1,8 ng/mg

Figure 10.- Dosage de la T.C.T. : Résultats normaux dans le sang et dans la thyroïde avec les 2 méthodes.

2. LA CELLULE C.

A. Historique

En 1876,BABER (65) constate dans la thyroïde du chien, puis du chat, la présence de cellules au cytoplasme abondant tant dans le tissu conjonctif interfolliculaire qu'à l'intérieur de la paroi des follicules. Il s'agit sans doute là de la première description des cellules C de la thyroïde. Très rapidement des constatations identiques furent faites pour la thyroïde humaine et de divers animaux. Ces cellules ont été appelées detrès nombreuses manières : cellules "parenchymateuses", cellules "riches en cytoplasme", cellules "grises", cellules "claires". L'existence de ces cellules a été très discutée. Pour certains auteurs en effet il ne s'agissait que d'artéfacts dus à des coupes tangentielles de follicules. Diverses constatations ont permis de récuser cette hypothèse. Certaines cellules claires se présentent enclavées entre le pole basal de deux cellules folliculaires. Il n'est plus possible dans ce cas d'invoquer un artifice de coupe. Ces aspects dits "en coin" sont maintenant bien connus. Les cellules C ont une affinité pour l'argent ce qui n'est pas le cas des cellules folliculaires. Enfin, le nombre des cellules C augmente en cas de stimulation de la thyroïde. La mise en évidence par PEARSE (14) (72) de la sécrétion de calcitonine fit adopter le terme de cellule C actuellement admis par tous. Cette sécrétion endocrine lui permit d'inclure les cellules C dans un nouveau système cellulaire endocrinien (71), identique au système des cellules claires décrit par FEYRTER puis PAGES.

B. Anatomie.

Elles sont dans leur grande majorité localisées entre les follicules thyroïdiens chez les mammifères et dans le corps ultimo-branchial chez les oiseaux. On les trouve fréquemment aussi dans les localisations atypiques telles que le canal thyréoglosse, les parathyroïdes, le long des gros vaisseaux du cou et parfois même le thymus (47). Dans la thyroïde elles siègent entre l'épithélium folliculaire et la membrane basale.

Les cellules C sont plus grandes que les cellules folliculaires. Elles possèdent de grands noyaux et leur cytoplasme, lorsqu'il n'entoure pas régulièrement le noyau, est surtout

concentré au pôle vasculaire.

Elles sont caractérisées par le phénomène de métachromasie masquée (70) (80). Après hydrolyse acide on peut démasquer certains groupements qui deviennent métachromatiques.

L'étude au microscope électronique a permis de mettre en évidence dans le cytoplasme des vésicules d'un diamètre de 1500 à 2000 angstroms limitées par une simple membrane.

C. Anatomie comparée.

L'origine embryologique des cellules C a été précisée récemment grâce à des travaux sur les oiseaux basés sur des greffes hétérospécifiques de tube nerveux à des stades précoces du développement embryonnaire (47). Les cellules C proviennent du tube neural et migrent secondairement pendant la vie embryonnaire dans le corps ultimobranchial, qui, selon les espèces reste distinct de la thyroïde ou se confond avec elle comme chez l'homme. Ces expériences ont démontré que les cellules C ne dérivent pas de l'ébauche ultimobranchiale endodermique comme on le pensait auparavant. Cette ébauche constitue vraisemblablement une zone d'attraction pour les cellules d'origine neurale en voie de migration.

Les travaux de PEARSE et POLAK (73) avec marquage des cellules de la crête neurale des embryons de souris ont démontré que les cellules issues de la crête neurale sont à l'origine des cellules endocrines sécrétant des polypeptides au niveau du pancréas, de l'estomac, du duodénum, du grêle et du côlon. En raison de leurs caractéristiques cytochimiques, ces cellules ont été appelées cellules A.P.U.D. (Amine Precursor Uptake Decarboxylation) par PEARSE (73).

Les cellules C du corps ultimobranchial des oiseaux et de la thyroïde des mammifères présentent des caractères communs avec les cellules A.P.U.D. Outre leur origine embryologique identique, leurs propriétés communes essentielles sont de fixer les précurseurs des amines biogènes (amine precursor uptake) et de posséder une amino-acide décarboxylase.

Ces travaux ont une importance capitale car ils permettent d'établir des rapports d'ordre embryologique, anatomique et cytochimique entre des tumeurs apparemment fort différentes, telles une tumeur pancréatique sécrétante et une prolifération tumorale de cellules C.

D. Histochimie - Cytochimie.

Les cellules C sont caractérisées par une forte teneur en α glycéro-phosphate deshydrogénase et en phosphatase acide (71). Elles présentent en outre toutes les caractéristiques des cellules A.P.U.D. (51) : haute teneur en amines fluorogéniques chez le mouton (catécholamines, sérotonine), fixation des précurseurs des amines biogènes, amino-acide décarboxylase, grande chaîne carboxyl latérale responsable du phénomène de "métachromasie masquée", importante concentration en esterase non spécifique ou cholinesterase et en α glycérophosphate menadione réductase, immunofluorescence spécifique.

L'étude en ultra-violet des coupes non fixées montre une faible auto-fluorescence verdâtre au niveau du conjonctif. Après action du formaldéhyde il apparaît une fluorescence jaunâtre nette dans le cytoplasme dont l'intensité varie beaucoup d'une cellule à l'autre. La fluorescence en ultra-violet après action du formaldéhyde témoigne de la présence dans le cytoplasme d'amines fluorogènes et de sérotonine.

Elles ne participent pas au métabolisme des hormones thyroïdiennes iodées.

Les cellules C sont très sensibles au taux de la calcémie dans le liquide de perfusion. On observe en cas d'hypercalcémie une élévation du taux des phosphatases acides et une chute du taux de l' α glycérophosphate deshydrogénase.

Les cellules C sont des cellules argentaphiles ce qui les distingue des cellules folliculaires thyroïdiennes qui, par ailleurs, sont d'origine endocermique.

E. Sécrétions des cellules C.

Les cellules C contiennent de la thyrocalcitonine (14) (72) dans des vésicules bien visibles au microscope électronique. La T.C.T. est sécrétée en cas d'hypercalcémie et entraîne des modifications enzymatiques que nous venons de voir.

Les cellules C. contiennent également de la sérotonine (80) susceptible d'être sécrétée dans certaines circonstances pathologiques.

3. LES DYSTHYROCALCITONINEMIES.

Nous étudierons surtout les hyperthyrocalcitoninémies dont la cause la plus fréquente est le cancer médullaire de la thyroïde (C.M.T.) qui est d'ailleurs la première cause connue d'hyperthyrocalcitoninémie en pathologie.

A. Le cancer médullaire de la thyroïde à stroma amyloïde (C.M.T.).

a) Généralités.

La connaissance de ces tumeurs s'est faite en trois étapes. En 1959, HAZARD et coll. (36) ont individualisé cette tumeur des autres cancers thyroïdiens par ses caractères anatomocliniques en particulier son évolution très lente et la présence de substance amyloïde tant au niveau de la tumeur que de ses métastases. WILLIAMS (23) (89) précise ensuite les caractères cliniques (diarrhée et associations que nous étudierons plus loin). Dans un troisième temps, la sécrétion de T.C.T. par ces tumeurs fut prouvée de manière indiscutable par MILHAUD (63) (62). L'hypothèse de WILLIAMS selon laquelle les C.M.T. dériveraient des cellules C fut confirmée. Il existe un caractère familial certain comme le prouvent les exemples de familles où plusieurs membres présentent un C.M.T. isolé ou associé à d'autres lésions maintenant bien connues. Outre la T.C.T. les tumeurs contiennent et sécrétent souvent d'autres substances polypeptidiques que nous étudierons plus loin.

b) Etiologie.

La fréquence de ce cancer est variable selon les diverses statistiques. Il représente 5 à 10 % de l'ensemble des cancers du corps thyroïde (17). Il ne s'agit pas d'une affection exceptionnelle puisque près de 300 cas ont été rapportés (39) (8). Il peut survenir à tout âge entre 10 et 82 ans, mais le maximum de fréquence semble se situer aux alentours de la cinquantaine. La prédominance féminine habituelle du cancer de la thyroïde est ici très minime, en moyenne 1,3 pour 1. Aucun facteur favorisant précis n'a pu être mis en évidence. Le fait le plus remarquable est l'existence de formes familiales (54). La transmission se fait sur le mode autosomal dominant à pénétrance élevée (76). Plus de 50 % des sujets d'une même famille peuvent être atteints (54).

c) Anatomopathologie.

1) L'histogénèse du C.M.T. présente un très grand intérêt. Il se développe à partir des cellules C de la thyroïde. Ces cellules situées entre l'épithélium des follicules et la membrane basale, sans contact avec la colloïde, renferment, à l'état normal et aussi tumoral, des granules de sécrétion. Il n'existe aucune différenciation dans le sens papillaire ou folliculaire ce qui fait qu'il peut être considéré comme un cancer indifférencié. En fait, il s'agit d'un cancer bien différencié à cellules C, d'où résulte son pronostic relativement bon.

2) Macroscopiquement il s'agit d'une tumeur ferme arrondie, de volume modéré, bien limitée, non encapsulée et pouvant infiltrer le parenchyme thyroïdien adjacent. Elle est gris-blanchâtre à la coupe. Elle envahit tardivement les organes de voisinage.

3) Microscopiquement il s'agit d'une prolifération homogène sans différenciation vésiculaire ou papillaire de petites cellules rondes, polyédriques plus rarement fusiformes. Ces cellules se disposent en îlots, lobules ou travées séparées par des cloisons fibreuses. Des aspects trompeurs peuvent parfois s'observer dans les adénomes langerhansiens, les tumeurs carcinoïdes et les paragangliomes. Le stroma est l'élément caractéristique de cette tumeur. Il forme entre les cellules et les septa fibreux

des dépôts plus ou moins abondants de substance amyloïde. Ces dépôts peuvent être mis en évidence par les réactifs de l'amylose notamment le rouge congo et la fluorescence après thioflavine T. Ces techniques spéciales permettent généralement le diagnostic. Seuls les plasmocytomes et certains adénomes langerhansiens peuvent s'accompagner de tels dépôts en pathologie tumorale. Dans certains cas rares, la substance amyloïde n'a été trouvée que dans les métastases et non dans la tumeur.

4) L'extension se fait par voie lymphatique. L'atteinte du lobe opposé se voit dans 75 % des cas, ce qui souligne le caractère pluri-focal de ces tumeurs. Le tissu thyroïdien non tumoral ne présente ni signe de thyroïdite, ni stigmate d'une stimulation thyréotrope. Les ganglions cervicaux sont envahis dans 64 % des cas et les ganglions médiastinaux dans 37 %. Les métastases viscérales se font par ordre de fréquence : dans les poumons, le foie, les surrénales et les os.

d) Clinique.

La tumeur du corps thyroïde quasi constante est souvent révélatrice. Sa taille est très variable. Le plus souvent il s'agit d'un nodule thyroïdien unique, parfois de plusieurs nodules. L'évolution souvent très lente de la tumeur, explique qu'elle n'inquiète pas le sujet et retarde la consultation. La tumeur est parfois sensible à la palpation. Les adénopathies cervicales sont fréquentes, indolores, bilatérales et s'accompagnent parfois d'adénopathies médiastinales. Il peut exister des métastases viscérales. L'euthyroïdie est la règle.

Le C.M.T. peut également se révéler par une diarrhée (22) (19) (37) (7) (6) (76) (23). Celle-ci apparaît généralement après la tumeur thyroïdienne mais dans certains cas elle peut la précéder. Elle est faite de 5 à 10 selles par jour, fécales, sans pus ni sang parfois accompagnées de quelques douleurs abdominales à type de coliques. La diarrhée est fréquente puisque présente dans plus d'un tiers des cas. Les selles sont diurnes et nocturnes avec souvent une majoration post-prandiale. Le régime, les facteurs psychiques (6) ne modifient pas la diarrhée. Il s'agit d'une diarrhée motrice avec accélération du transit mise en évidence par le test au carmin et le transit du grêle. Il n'existe pas de stéatorrhée franche : on note parfois une

discrète augmentation entre 5 et 10 g/24 h du débit des graisses fécales. Il existe une augmentation du sodium et une baisse du potassium fécal (23) (37) comme cela se voit dans les diarrhées motrices. La biopsie de la muqueuse jéjunale est le plus souvent normale. Certains ont rapporté des cas de jéjunite interstitielle ou à tendance atrophique (37). Il n'existe généralement pas de malabsorption. La rectoscopie est normale. Cette diarrhée est rebelle aux divers traitements symptomatiques. Seuls les opiacés peuvent ralentir le transit. Dans certains cas, l'ablation de la tumeur fut suivie d'un arrêt de la diarrhée. Cette diarrhée motrice d'origine thyroïdienne est due à un facteur humoral thyroïdien. Elle fait partie des diarrhées hormonales au même titre que la diarrhée du syndrome de Zollinger Ellison ou de Werner Morrison. Seule l'ablation de la tumeur en l'absence de métastases peut entraîner la régression de la diarrhée. En cas de métastases après une courte phase de rémission, la diarrhée réapparaîtra avec des caractères encore plus intenses. Cette substance d'origine thyroïdienne à tropisme intestinal responsable de l'accélération du transit n'est pas encore connue, il pourrait s'agir de prostaglandines (91).

Dans certains cas, les C.M.T. peuvent s'accompagner de Flush (23). Il existe une élévation des 5 H.I.A.A. urinaires et de la sérotonine sanguine. On pense que ces flush sont dus à la bradykinine.

La scintigraphie thyroïdienne met en évidence un ou plusieurs nodules froids. Ce caractère "froid" se retrouve au niveau des métastases.

Les C.M.T. évoluent très lentement. Pour WILLIAMS, en l'absence de traitement chirurgical la durée moyenne d'évolution est de 6,2 ans, entre le premier symptôme et la mort. De très longues survies ont été enregistrées après un traitement chirurgical suffisamment précoce.

e) Biologie.

Le stigmate presque spécifique du cancer thyroïdien à stroma amyloïde est l'hypersécrétion de thyrocalcitonine par la tumeur (61). On constate en effet une augmentation de la T.C.T.

tant dans la tumeur que dans le sang circulant.

Le dosage dans le sérum est effectué soit par méthode biologique, soit par méthode radio-immunologique. Dans le sérum, les malades de MILHAUD avaient des taux de T.C.T. allant de 34 à 428 fois la normale (62).

Le dosage dans la tumeur a été réalisé par MILHAUD (76). L'activité hypocalcémiante peut être cent fois supérieure à celle qu'il est habituel de trouver dans une thyroïde normale (63). Une concentration tumorale 5000 fois supérieure à la normale a été signalée par CUNLIFFE et Coll. (20).

Cette hyperthyrocalcitoninémie a un intérêt majeur pour le diagnostic et la surveillance après traitement chirurgical car les métastases peuvent sécréter de la T.C.T. comme la tumeur primitive.

B. Les autres causes d'hyperthyrocalcitoninémie.

Elles comprennent des affections thyroïdiennes, le cancer trabéculaire de la thyroïde riche en acide mucopolysaccharide, l'adénome à cellules C, l'hyperthyroïdie traitée par des anti-thyroïdiens de synthèse, les phéochromocytoses, les tumeurs carcinoïdes, l'hyperparathyroïdie.

a) Cancer trabéculaire de la thyroïde riche en acide mucopolysaccharide.

MILHAUD et coll. ont observé (61) un cas de cancer trabéculaire de la thyroïde sans amylose contenant 1000 fois plus de thyrocalcitonine que le tissu thyroïdien normal (60) (59). Les cellules présentaient les caractéristiques habituelles des cellules C. Le fait remarquable était la présence d'acide mucopolysaccharide décelé par le bleu Alcian, dans les cellules et entre elles.

La malade était une femme de 60 ans ne présentant ni diarrhée, ni flush, ni neuro-fibromatose cutanée.

La calcémie variait entre 70 et 95 mg par litre. Le taux sérique de T.C.T. n'a pu être déterminé, mais les variations importantes de la calcémie font penser qu'il existait une hyperthyrocalcitoninémie. La teneur de la tumeur en T.C.T. était de 134 mU M.C.R. par mg.

b) Hyperthyroïdie traitée par des antithyroïdiens de synthèse.

MILHAUD (61) (60) a constaté dans deux cas d'hyperthyroïdie traitée par des antithyroïdiens de synthèse une élévation de la concentration en T.C.T. dans la glande thyroïdienne lors du dosage biologique.

c) Phéochromocytome.

L'association d'un cancer médullaire de la thyroïde et d'un phéochromocytome bilatéral est relativement fréquente (49) (2) (90) réalisant le syndrome de Sipple.

MILHAUD (61) cite 2 cas de phéochromocytome. Le premier malade présentait un C.M.T. et un phéochromocytome. Le taux sérique de T.C.T. était élevé. Après l'intervention, le dosage radio-immunologique permit de mettre en évidence une teneur élevée de T.C.T. dans la phéochromocytome (26,7 ng/mg du tissu).

Le second malade présentait un phéochromocytome isolé sans C.M.T. La teneur en T.C.T. du phéochromocytome était détectable mais faible 0,04 ng/mg.

Ceci montre que les cellules chromaffines peuvent sécréter de la T.C.T. dans certaines conditions.

d) Hyperparathyroïdisme primaire.

La glande thyroïdienne aurait une teneur en T.C.T. élevée dans trois cas (61) (60) d'hyperparathyroïdisme primaire cités par MILHAUD. Dans ces cas l'hyperthyrocalcitoninémie est sans

doute secondaire à l'hypercalcémie.

e) Hypercalcémie.

L'hypercalcémie est le principal mode de stimulation de la sécrétion de T.C.T. Ceci explique l'élévation modérée du taux sérique de T.C.T. dans tous les cas d'hypercalcémie quelle qu'en soit l'étiologie.

C. Nous étudierons plus particulièrement deux lésions susceptibles de donner une hyperthyrocalcitoninémie : l'adénome thyroïdien à cellules C et le carcinoïde.

a) Les carcinoïdes.

Les carcinoïdes sont des tumeurs rares, d'évolution lente apparaissant au niveau du tube digestif, des bronches (69) ou des ovaires (1). Les analogies histologiques entre le carcinoïde dérivé des cellules de Kultchitzky-Masson (K.M.) et le cancer médullaire de la thyroïde à stroma amyloïde dérivé des cellules C, ont incité MILHAUD et ses collaborateurs à rechercher une éventuelle sécrétion de T.C.T. par le carcinoïde.

MILHAUD (58) et ses coll. ont rapporté la première observation de sécrétion de T.C.T. par un carcinoïde. Il s'agissait d'un homme de 55 ans ayant subi à l'âge de 34 ans l'électrocoagulation d'une tumeur bronchique apparue 8 ans auparavant. La tumeur était un carcinoïde bronchique. Une récidive apparaît 10 ans après l'intervention, suivie progressivement d'une dissémination massive dans les ganglions, le foie, la thyroïde. Le malade n'avait ni diarrhée, ni flush. Le taux des 5. H.I.A.A. était très élevé : 90 mg/24 h. Le taux sanguin de sérotonine n'est pas précisé. L'envahissement par la tumeur thyroïdienne était tel qu'une thyroïdectomie totale dut être pratiquée pour éviter l'asphyxie.

Sur le plan biologique, le taux sérique de la T.C.T. était de 24,7 mU/ml . Les métastases thyroïdiennes du carcinoïde bronchique avaient une teneur en T.C.T. de 1,6 mU/mg.

Les données biologiques sont très intéressantes. On trouvera dans un tableau (figure 11) les concentrations tissulaires en facteur hypocalcémiant et hypophosphatémiant exprimés par milligrammes de poids sec de tissu pour les métastases thyroïdiennes du carcinoïdebronchique et à titre comparatif pour le C.M.T. et la thyroïde normale.

	Activité hypocalcémiante en mU/mg	Activité hypophosphatémiante en mU/mg
Métastases thyroïdiennes du carcinoïde bronchique	1,6 mU/mg	1,7 mU/mg
C.M.T.		
- cas 1	4,0 mU/mg	4,1 mU/mg
- cas 2	8,2 mU/mg	8,0 mU/mg
- cas 3	24,0 mU/mg	10,8 mU/mg
Thyroïde normale	0,04 mU/mg	0,04 mU/mg

Figure 11.- Dosage de la teneur en T.C.T. des métastases thyroïdiennes du carcinoïde bronchique, et à titre comparatif, résultats observés dans les C.M.T. et la thyroïde normale, MILHAUD et coll. (58).

L'activité de type T.C.T. du carcinoïde était 40 fois plus forte que celle de la thyroïde normale : elle était toutefois plus faible que celle des casde carcinomes médullaires à stroma amyloïde. Le rapport desvaleurs moyennes activité hypocalcémiante sur activité hypophosphatémiante est proche de l'unité ou n'en est pas significativement différente.

Le tableau suivant (figure 12) montre les taux sériques du T.C.T. du carcinoïde bronchique et des cancers médullaires

(23). Le sérum du carcinoïde possédait une activité hypocalcémiante très nette de l'ordre de celles des C.M.T.

	Taux sérique de la T.C.T. ou activité hypocalcémiante du sang en mU/ml
Taux sérique de T.C.T. du carcinoïde bronchique métastasé à la thyroïde (58).	24,7 mU/ml
Cancer médullaire	
- cas 1	32,4 mU/ml
- Cas 4	46,4 mU/ml
- cas 5	54,0 mU/ml
- cas 6	28,7 mU/ml
- cas 7	44,2 mU/ml
- cas 8	59,2 mU/ml
- cas 9	146 mU/ml
- cas 11	10,3 mU/ml
- cas 13	39,7 mU/ml
- cas 14	34,0 mU/ml
Sujet normal	Indétectable

Figure 12.- Activité hypocalcémiante du sérum dans le cas de G. MILHAUD et coll. A titre comparatif les taux observés au cours des C.M.T. et chez le sujet normal par MILHAUD (58).

La pièce opératoire (295 g) était constituée presque uniquement de noyaux métastatiques. Des fragments de tissus, fixés dans le liquide de Halmi ou dans le mélange glutaradéhyde, acide picrique et acétique, furent soumis aux colorations suivantes : acide périodique - Schiff - bleu Alcian, rouge congo alcalin et thioflavine T pour la recherche d'amylose, trichrome de Gabe, bleu de toluidine après hydrolyse acide, hématoxyline au plomb avant et après hydrolyse acide, diazo-réaction pour la recherche d'une fonction phénol, nitrate d'argent ammoniacal, réaction de Schmorl pour l'argento-réduction.

L'examen histologique révéla une tumeur de structure endocrine, identique au carcinoïde bronchique primitif, dépourvue d'amyloseet d'activité sécrétoire décelable à l'aide du réactif de Schiff et du bleu Alcian. Des granulations cytoplasmiques apparaissaient avec le trichome de Gabe, le bleu de Toluidine, l'hématoxyline au plomb avant et après hydrolyse. Les cellules C donnent les mêmes images de même que d'autres cellules endocrines. La réaction de Schmorl était positive : l'imprégnation argentique et la diazo-réaction demeuraient négatives.

L'étude histologique permit d'éliminer l'existence d'un cancer médullaire à stroma amyloïde et de poser le diagnostic d métastases de carcinoïde dont l'imprégnation argentique est inconstante.

Il était logique d'admettre que l'activité hypocalcémiante et hypophosphatémiante était due à la T.C.T. car

- le procédé d'extraction et depurification était celui qui avait été utilisé pour la T.C.T. des cancers médullaires.
- Le rapport des activités hypocalcémiante et hypophosphatémiante était voisin de l'unité ; or, la T.C.T. est le seul facteur connu qui soit à la fois hypocalcémiant et hypophosphatémiant.
- La représentation graphique de la relation effet hypocalcémiant dose injectée au rat, donnait des droites parallèles pour l'extrait de carcinoïde; la T.C.T. humaine et la T.C.T. de porc (61).

D'autres exemples sont venus confirmer la sécrétion de

T.C.T. par des tumeurs carcinoides bronchiques ou digestives.

Deux malades hospitalisés au C.H.U. de Rouen pour des tumeurs carcinoïdes intestinales ont été étudiés par MILHAUD (40).

Dans le premier cas il s'agissait d'une femme présentant une tumeur carcinoïde caecale avec un taux sérique de T.C.T. normal. La tumeur contenait dela T.C.T. au taux de 0,34 mU/mg et une adénopathie voisine au taux de 0,154 mU/mg. Pour mémoire la teneur en T.C.T. d'une thyroïde normale est de 0,04 mU/mg.

Le second malade présentait une tumeur carcinoïde du grêle. Le taux sérique de la T.C.T. était de 2,15 mU/ml alors que le taux normal dans le sérum est indétectable par la méthode biologique. Les taux tumoraux ne sont pas encore déterminés.

Le cas de notre malade, Mme CHA..., est un peu différent car elle présentait deux lésions (tumeur carcinoïde et adénome bénin à cellules C) susceptibles de donner une hyperthyroocalcitoninémie. Le taux sérique de la T.C.T. était chez elle élevé (voir figure 2) :

- 19,5 mU/ml, lors du dosage biologique
- 5,5 ng/ml, lors du dosage radio-immunologique,

tous deux faits avant l'intervention sur le même prélèvement. Il existe une discordance entre ces deux résultats sur laquelle nous reviendrons. En effet, le dosage radio-immunologique donne généralement des taux 5 fois plus élevés que le dosage biologique.

	Teneur en T.C.T. de la tumeur ou activité hypocalcémiante de la tumeur	Taux sérique de la T.C.T. ou activité hypocalcémiante du sang
Carcinoïde bronchique avec métastases thyroïdiennes de MILHAUD (58)	1,6 mU/mg	24,7 mU/mg
Thyroïde normale	0,04 mU/mg	indétectable
Cas 1 de Rouen (40) Carcinoïde de caecum	0,34 mU/mg	normal
Cas 2 de Rouen (40) Carcinoïde du grêle	non encore déterminé	2,15 mU/ml
Mme CHA... Tumeur carcinoïde du grêle Métastases hépatiques	0,192 mU/mg 62,2 ng/mg (1)	13,5 mU/ml
C.M.T.	0,6 à 580 mU/mg	4 à 120 mU/ml

Figure 13.- Taux tumoraux et sériques de T.C.T. observés dans des tumeurs carcinoïdes digestives et bronchiques à titre comparatif les valeur observées dans la C.M.T. et chez le sujet normal.

b) L'adénome à cellules C.

Les adénomes thyroïdiens à cellules C sont de connaissance récente (40) (60) (9) (61). Le nombre d'observations retrouvées dans la littérature est très réduit. Grâce aux travaux de PAGES (65) il apparaît probable que ces adénomes sont

---

(1) Le taux en T.C.T. a été déterminé par la méthode radio-immunologique. Le résultat correspondant par méthode biologique serait d'environ 12,45 mU/mg.

connus de longue date mais décrits sous des noms divers : tumeurs à cellules de Hürthle, tumeurs à larges cellules et petits follicules de Langhans, tumeurs à larges cellules éosinophiles de Willis, tumeurs à transformation oncocytaire partielle ou totale de Hamperl. La cellule C fut décrite de manières diverses et étiquetée cellule de Hürthle, d'Askenazy, d'Hertzler ou oncocyte pour Hamperl. Le grand mérite de PAGES (65) a été de faire une synthèse de tous ces faits en montrant que les divers aspects observés n'étaient dus qu'à des stades évolutifs de la cellule C.

Pour PAGES (65) les adénomes à cellules C s'observeraient surtout à la ménopause.

Une notion intéressante doit être mentionnée ici : PAGES (65) avait constaté que l'emploi du thiouracile augmentait le nombre des cellules C au cours de l'hyperthyroïdie. Ces faits ont été confirmés parMILHAUD qui mit en évidence une augmentation de la T.C.T. dans la thyroïde au cours d'hyperthyroïdies traitées par des antithyroïdiens de synthèse.

Cliniquement, les adénomes à cellules C se présentent comme des nodules froids, en général uniques. Ils peuvent parfois s'accompagner de diarrhée. MILHAUD (60) rapporte le cas d'une femme dont la diarrhée disparut après lobectomie. Il n'existe aucun signe de dysfonctionnement thyroïdien. La scintigraphie thyroïdienne met en évidence, dans tous les cas, un nodule froid bien limité. Les taux sanguins du calcium, du phosphore, du cholestérol sont dans les limites de la normale ainsi que le calcium urinaire.

Dans les deux cas rapports par MILHAUD (61) le taux de T.C.T. sérique déterminé parla méthode biologique était nul. Cependant, de grandes quantités de T.C.T. furent retrouvées dans le tissu adénomateux contrastant avec le dosage sérique.

Macroscopiquement il s'agit de tumeurs encapsulées, au parenchyme jaunâtre ou brun rouge, d'aspect succulent (10).

L'examen histologique post-opératoire des pièces révèle

des adénomes encapsulés contenant de nombreuses cellules folliculaires et parafolliculaires ayant les caractéristiques des cellules C.

L'étude des coupes colorées à l'hématoxyline-éosine montre des cellules d'aspect "hyalinique" ou clair, avec un noyau vésiculaire coloré par l'hématoxyline et un cytoplasme plus ou moins coloré par l'éosine, prenant des aspects variables mais toujours de teinte claire, tantôt vitreux, tantôt légèrement granuleux et acidophiles, parfois spumeux. Ces cellules sont groupées en amas d'allure folliculaire, en "nids" de dimensions variables parfois en cordons.

L'étude histochimique (10)de ces adénomes met en évidence une forte activité enzymatique portant principalement sur l' α-glycérophosphate réductase, la mono-amine oxydase et la cytochrome oxydase, à un moindre degré sur la deshydrogénase succinique et faiblement sur la déshydrogénase lactique. La recherche d'une activité estérasique est très variable d'une cellule à l'autre. Ces aspects histochimiques avaient été décrits comme caractéristiques des cellules d'Askenazi ou de Hürthle.

L'étude en ultra-violet des coupes non fixées montre une faible autofluorescence verdâtre au niveau du conjonctif, mais après action du formaldéhyde apparaît une fluorescence jaunâtre nette dans le cytoplasme des cellules de l'adénome, dont l'intensité varie beaucoup d'une cellule à l'autre.

Les adénomes à cellules C sont susceptibles de sécréter de la T.C.T. mais à un taux beaucoup plus faible que les C.M.T. Les taux tumoraux ne sont pas connus, ce qui rend impossible la comparaison avec les carcinoïdes et les C.M.T.

4 - ORIGINE DE L'HYPERTHYROCALCITONINEMIE DE NOTRE MALADE.

On a cru longtemps que l'hyperthyrocalcitoninémie était spécifique du C.M.T. à telle enseigne que certains malades ont

pu subir une thyroïdectomie pour diarrhée motrice avec hyperthyrocalcitoninémie (48) ou que les membres de la famille d'un sujet atteint d'un C.M.T. ont pu être thyroïdectomisés systématiquement en cas d'élévation de la T.C.T. sérique (54). Mais les causes d'hyperthyrocalcitoninémie se sont multipliées et englobent maintenant une série de proliférations tumorales dérivant des cellules issues de la crête neurale (page 51).

Chez notre patiente atteinte d'une diarrhée motrice, d'un nodule thyroïdien froid avec T.C.T. sérique élevée, le diagnostic de cancer médullaire de la thyroide fut pendant quelques jours le plus vraisemblable. Le syndrome carcinoïde clinique et biologique, puis la découverte d'un adénome thyroïdien à cellules C firent discuter à deux reprises l'origine de l'hyperthyrocalcitoninémie.

Cette patiente présentait, en effet, deux lésions susceptibles d'entraîner une augmentation de la T.C.T. sérique. Il existait une tumeur carcinoïde jéjunale avec métastases hépatiques et utérines. La structure histologique des métastases était de type carcinoïde. La tumeur thyroïdienne n'était pas un C.M.T. mais était constituée de cellules C. Elle n'était pas une métastase du carcinoïde. L'étude anatomique permit donc d'affirmer l'existence de 2 lésions : une tumeur carcinoïde avec métastases hépatiques et un adénome bénin à cellules C de la thyroïde.

L'origine de la T.C.T. sérique ne peut être envisagée qu'en fonction des données anatomiques et des dosages tumoraux et sériques de la T.C.T. La tumeur carcinoïde du grêle et les métastases hépatiques contenaient de la T.C.T. à un taux élevé et même très élevé pour les métastases. La thyroïde contenait également de la T.C.T. mais à un taux relativement faible. Ce taux était supérieur à la normale et à la limite inférieure des taux observés dans les C.M.T. Le taux sérique de T.C.T. dans le sang veineux périphérique déterminé par la méthode biologique : 19,5 mU/ml était tout à fait compatible avec le diagnostic de C.M.T. Le dosage radio-immunologique 5,5 ng/ml donna un résultat nettement au-dessous du C.M.T. (voir figure 5). Il existe là une discordance très importante entre les 2 méthodes de dosage. Les deux dosages ayant été effectués sur le même prélèvement, on devait logiquement trouver des résultats

concordants par les deux méthodes. Le résultat obtenu par méthode radio-immunologique est normalement environ 5 fois supérieur à l'autre. Ces faits ne sont pas retrouvés ici. En effet, le taux de 5,5 ng/ml devrait correspondre à 1,1 mU/ml. Or, le taux sérique est de 19,5 mU/ml par méthode biologique. Ce dernier équivaudrait à 97,5 ng/ml.

Ces faits n'ont pas reçu d'explication. On ne peut qu'émettre des hypothèses. Le dosage biologique n'est pas spécifique et s'applique à toutes les T.C.T., tant humaines qu'animales. Ainsi une T.C.T. humaine anormale mais constituée des 32 acides aminés ne pourrait être distinguée d'une T.C.T. humaine normale. Le dosage radio-immunologique est beaucoup plus spécifique. Le centre antigénique est situé entre les acides aminés 12 et 18. Une calcitonine anormale de formule chimique légèrement différente ne serait pas dosée par la méthode radio-immunologique. On ne retrouve pas dans la littérature de semblables discordances entre les deux méthodes de dosage. L'existence d'une calcitonine humaine anormale n'est qu'une hypothèse.

Ces variations constituent un argument en faveur de la sécrétion intermittente et très variable de la T.C.T. Le taux intra-tumoral de T.C.T. dans la thyroïde est nettement inférieur à ceux qu'on observe dans les C.M.T. Par ailleurs, le dosage de la T.C.T. dans le sang veineux thyroïdien fut très faible, voire nul. Tous ces faits nous font plutôt penser que l'hyperthyrocalcitoninémie sérique était dûe au carcinoïde.

Après l'intervention, 2 dosages de la T.C.T. sérique furent négatifs ce qui mettait en doute la sécrétion par le carcinoïde. En effet, les métastases hépatiques très riches en T.C.T. semblaient devoir continuer d'assurer une sécrétion importante d'autant que la sécrétion de sérotonine s'était poursuivie et même accrue. On peut, dès lors, se demander si la T.C.T. sérique était dûe au carcinoïde. Le carcinoïde contenait de la T.C.T., mais le sécrétait-il ? Les métastases hépatiques bien que riches en T.C.T. semblent dénuées de tout pouvoir sécrétoire. L'adénome thyroïdien à cellules C était-il la cause de l'hypercalcitoninémie ? Il existe plusieurs arguments contre cette hypothèse : faible teneur en T.C.T. de l'adénome, taux de T.C.T. insignifiant dans le sang veineux thy-

roïdien, enfin dans les deux cas de MILHAUD les adénomes contenaient de la T.C.T. mais ne la sécrétaient pas. Aucun de ces arguments n'est formel. Dans les observations de MILHAUD, le taux sérique de T.C.T. observé dans les carcinoïdes est voisin de celui des C.M.T. mais le taux intra-tumoral est généralement inférieur à celui trouvé dans les C.M.T. On ne retrouve aucune observation d'adénome à cellules C avec un taux aussi élevé. Cependant la relation entre le taux tumoral et le taux sérique de T.C.T. n'est pas connue : elle est probablement très variable. Si on peut admettre que l'hyperthyrocalcitoninémie sérique était plutôt dûe au carcinoïde jéjunal, il faut admettre qu'il était seul sécrétant et que ses métastases hépatiques ne l'étaient point.

Cette absence de sécrétion des métastases hépatiques pourrait être dûe à la dégradation hépatique de la T.C.T. Les voies de dégradation de la T.C.T. ne sont pas connues mais elle se fait probablement au niveau du foie. Selon cette hypothèse, la T.C.T. s'accumulerait dans les métastases hépatiques mais ne pourrait apparaître dans le sérum en raison de la dégradation hépatique.

On ne peut conclure sur l'origine de la T.C.T. sérique. Il est probable qu'elle était dûe à la tumeur carcinoïde et qu'elle était intermittente.

II. RETENTISSEMENT BIOLOGIQUE DE L'HYPERTHYROCALCITONINEMIE

Cette hypersécrétion de T.C.T. ne semble pas avoir de retentissement sur la calcémie sanguine mais les observations de sécrétion de T.C.T. dans les carcinoïdes sont trop peu nombreuses pour juger raisonnablement de cette influence.

Les variations des dosages succesifs de la calcémie suggèrent des variations physiologiques de la sécrétion de T.C.T. au cours de la journée.

Dans notre observation, les calcémies sont très variables : 83, 89, 81, 107 mg/l.

S'il nous est difficile d'apprécier le retentissement biologique de l'hyperthyrocalcitoninémie dans les tumeurs carcinoïdes, il est possible de l'apprécier au cours des C.M.T.

Il s'agit du syndrome le plus fréquent d'hyperthyrocalcitoninémie chez l'homme. La nette augmentation de la T.C.T. circulante et tumorale devrait logiquement être responsable d'une hypocalcémie et d'une hypophosphatémie. Or, calcémie et phosphorémie sont, dans l'immense majorité des cas, normales. MILHAUD (62) dans une série de 14 C.M.T. n'a trouvé une hypocalcémie que dans un cas, elle ne s'accompagnait pas d'hypophosphatémie. Dans un autre cas de sa série (cas 9) il existait une hypocalcémie faible et une hypophosphatémie nette. Les résultats sont résumés figure 14 MELVIN et TASHJIAN (55) ont rapporté un cas d'hyperthyrocalcitonie avec hypocalcémie et hypophosphatémie analogue à celle provoquée par l'administration aiguë de l'hormone. Ces hypocalcémies et hypophosphatémies peuvent être transitoires, ce qui expliquerait les valeurs normales de la calcémie et de la phosphorémie observées

chez plusieurs malades (38).

CAS	CALCEMIE	PHOSPHATEMIE	T.C.T. Sérique
Cas 2	118 mg/l	30 mg/l	32,4 mU/ml
Cas 4	72 mg/l	36 mg/l	46,4 mU/ml
Cas 5	117 mg/l	35 mg/l	54,0 MU/ml
Cas 9	94 mg/l	26 mg/l	146,4 mU/ml
Cas 14	106 mg/l	44 mg/l	34,0 mU/ml

Figure 14.- Calcémie et phosphatémie dans 5 cas de C.M.T. MILHAUD (62)

La calcémie et la phosphatémie présentent d'importantes variations quotidiennes (62) qui ne s'observent jamais chez l'homme normal. Elles varient toujours dans le même sens (62) (45). Ceci implique des variations, soit de sécrétion de T.C.T., soit de sensibilité du récepteur osseux à l'hormone.

Il est peu vraisemblable qu'une réaction parathyroïdienne réalisant un hyperparathyroïdisme secondaire puisse expliquer à elle seule ces faits. En effet, les variations de la calcémie et de la phosphatémie sont parallèles alors que dans l'hyperparathyroïdisme l'élévation de la calcémie, sous l'influence de la parathormone s'accompagne d'une hypophosphatémie.

Il existe cependant quelques arguments en faveur d'un hyperparathyroïdisme secondaire à l'hypocalcémie induite par l'hyperthyrocalcitoninémie. Sur le plan anatomique (12), certains cancers médullaires s'accompagnen t d'hyperplasie ou d'adénomes parathyroïdiens. HIOCO (38) rapporte une observation avec normocalcémie et normophosphatémie où il existait des signes d'hyperparathyroïdisme. Un autre argument en faveur

de l'hypothèse d'un hyperparathyroïdisme secondaire est fourni par MELVIN (35) qui a observé dans un cas une élévation de la parathormone plasmatique par dosage radioimmunologique à des taux 4 fois supérieurs à la normale.

Contre cette hypothèse, il faut retenir :

- l'absence d'hypophosphatémie qui devrait être le témoin constant de la double sécrétion hormonale
- l'intégrité anatomique fréquente des parathyroïdes.
- des taux normaux de parathormone (MELVIN et TASHJIAN).

Il est donc possible d'évoquer l'existence d'un autre mécanisme. RAISZ (12) a noté que la réponse à la T.C.T. du tissu osseux en culture diminuait progressivement. L'absence d'hypocalcémie pourrait alors s'expliquer par le fait que l'organe cible, à savoir l'os, devient réfractaire à l'hormone hypocalcémiante sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir un hyperparathyroïdisme.

Les variations de la calcémie et de la phosphatémie toujours parallèles semblent sous la dépendance de la T.C.T. qui serait sécrétée irrégulièrement au cours du cycle nycthéméral. Ainsi, on pourrait expliquer les variations importantes de la calcémie au cours de la journée.

Le retentissement biologique de ces hyperthyrocalcitonémies est nul. Les variations importantes de la calcémie suggèrent que la sécrétion de T.C.T. est très irrégulière au cours de la journée. L'hyperthyrocalcitoninémie observée au cours de ces affections n'entraîne pas d'hypocalcémie pouvant induire un hyperparathyroïdisme secondaire. La T.C.T. agit à la fois sur la calcémie et la phosphorémie.

III. IMPORTANCE THEORIQUE DE L'HYPERTHYROCALCITONINEMIE DU CARCINOIDE

Ainsi dispose-t-on d'assez d'éléments pour affirmer que les tumeurs carcinoïdes fabriquent et parfois sécrétent de la thyrocalcitonine. Cette sécrétion vient s'ajouter à la longue liste des substances sécrétées par ce type de tumeur. Le carcinoïde représente une nouvelle cause d'hypercalcitoninémie ; il fait partie d'un groupe de tumeurs aux potentialités sécrétoires multiples dont on peut dresser le bilan.

1 - CETTE SECRETION DE T.C.T. VIENT S'AJOUTER AUX NOMBREUSES SECRETIONS DEJA CONNUES DES CARCINOIDES.

A. Généralités.

Elles peuvent être retrouvées dans des revues générales sur les carcinoïdes (66) (40) (65). C'est probablement VON MERLING (66) (40) en 1838 qui fit le premier la description histologique d'une tumeur carcinoïde. LUBARSCH (66) en 1888, individualisa nettement ces tumeurs à qui il donna le nom de "petit carcinome". Pour bien différencier cette tumeur des cancers, OBERNDORFER en 1907 proposa de les nommer carcinoïdes. Il mit en évidence dans le cytoplasme des cellules tumorales des granulations chromaffines. HUEBSCHMANN (66) reconnut dans la cellule identifiée au fond des cryptes lieberkuhniennes par NICOLAS en 1890 et décrite par KULTSCHITSKY en 1897, le point de départ de la tumeur carcinoïde. Dans un mémoire fondamental paru en 1924, MASSON (66) fit la première description histogénétique cohérente des tumeurs carcinoïdes, dont il confirma la filiation à partir des cellules entéro-chromaffines, voyant dans celles-ci les éléments d'un syndrome neuro-endocrinien diffus. La description de cellules au niveau du tube di-

gestif et extra-digestives ayant des analogies morphologiques et fonctionnelles avec les cellules de Kultschitsky-Masson (K.M.) amena FEYRTER en 1932 à concevoir l'existence d'un "système endocrinien périphérique diffus". C'est le système des cellules claires" de Pages (66) (65).

ERSPAMER (66) à partir de 1933 démontra l'existence d'une substance hormonale au niveau des cellules de K.M., l'entéramine. En 1948 cette "antéramine" fut identifiée à la sérotonine. La sérotonine ou 5 hydroxy-tryptamine possède entre autres propriétés pharmacologiques, celle d'agir sur la musculature lisse et sur la vaso-motricité. Ce n'est qu'en 1952-53 que deux groupes, l'un Suédois (BJORK, AXEN, THORSON), l'autre Suisse (ISLER, HEDINGER) établirent pour la première fois une relation de cause à effet entre l'existence de tumeurs carcinoïdes compliquées de métastases et la survenue de manifestations pathologiques générales telles que les troubles vaso-moteurs. La responsabilité de la sérotonine fut prouvée en 1953 par LEMBECK et RATZENHOFER (40) qui l'extraient des carcinoïdes digestifs, et par PERNOW et WALDENSTROM (66) qui démontrèrent sa présence en quantité anormale dans le sang et les urines des patients atteints de "carcinoïdose". On entend par "carcinoïdose" l'association du syndrome carcinoïdien et du syndrome tumoro-métastatique. Le syndrome carcinoïdien est l'ensemble des phénomènes pathologiques secondaires à l'activité sécrétoire de la tumeur et de ses métastases.

En 1958 WARNER et SOUTHREN (66) rapportèrent deux cas de syndrome carcinoïdien sans tumeur intestinale, chez des sujets porteurs d'un adénome bronchique. Auparavant, FROLICH (66) avait montré la présence de "cellules claires" argentaffines sur tout le parcours des voies aériennes et HAMPERL (66) avait signalé en 1952 l'argyrophilie d'une variété d'adénome bronchique pour lequel il avait proposé, dès 1937, le nom de carcinoïde. Les carcinoïdes bronchiques se rapprochent morphologiquement et fonctionnellement des carcinoïdes digestifs.

Les travaux les plus récents portant sur la pluralité de sécrétion de la cellules de K.M. ont permis de mettre en évidence, outre la sérotonine, une plasmakinine : la bradykinine et d'autres substances intervenant dans les manifesta-

tions paroxystiques et permanentes de la carcinoïdose. Nous étudierons ici tout particulièrement les autres sécrétions des carcinoïdes en séparant les sécrétions certaines des sécrétions douteuses.

B. Sécrétions certaines des carcinoïdes.

a) Sérotonine.

La sérotonine dérive du tryptophane par hydroxylation suivie d'une décarboxylation. Le tryptophane sous l'influence d'une hydroxylase hautement spécifique n'existant que dans les cellules de K.M. et le système nerveux se transforme en 5 hydroxy-tryptophane. Cette réaction ne s'effectue ni dans le foie, ni dans le rein. Le 5 hydroxy-tryptophane subit une décarboxylation par une décarboxylase active sur tous les L amino-acides aromatiques et participant à la synthèse de nombreux autres composés tels que les catécholamines et l'histamine. La sérotonine est dégradée par la mono-amine oxydase et une deshydrogénase en acide 5 hydroxyindole acétique (5 H.I.A.A.).

Pour déceler une hypersécrétion de sérotonine on peut doser soit la sérotonine sanguine (taux normal 0,1 à 0,5 γ /ml) soit les 5 H.I.A.A. (normale inférieure à 8 mg/24 heures)

Dans les 48 heures précédent le dosage, le malade doit s'abstenir de manger des tomates et des bananes qui contiennent de la sérotonine.

Pour déceler une tumeur faiblement sécrétante il faut effectuer plusieurs dosages. Outre les 5 H.I.A.A., on peut parfois mettre en évidence dans les urines du 5 hydroxy-tryptophane et de la 5 hydroxytryptamine ou sérotonine.

La teneur de la tumeur en sérotonine est très variable de quelques microgrammes à quelques milligrammes. Il existe des différences suivant la localisation de la tumeur dans le tube digestif. On n'observe pas de parallèlisme entre la te-

neur en sérotonine du tissu tumoral et l'intensité de sa biosynthèse mesurée par l'excrétion urinaire des 5 H.I.A.A.

Du fait de la présence de mono-amine oxydase dans le tissu hépatique, on admet que l'amine d'origine tumorale est métabolisée dans le foie et ne peut donc apparaître dans la circulation générale qu'à la faveur de métastases hépatiques le plus souvent. Dans ce cas, ce sont les poumons et les reins qui l'oxydent, de sorte que l'excrétion urinaire de sérotonine dépasse rarement 1 pour 1000 de celle des 5 H.I.A.A.

La sérotonine possède des propriétés thrombosantes expliquant sans doute les infarctus viscéraux de ces malades (64) et de notre patiente.

b) Bradykinine.

La bradykinine est un polypeptide formé de 9 aminoacides. Elle forme avec la lysyl-bradykinine et la méthionyl-lysyl-bradykinine le groupe des plasmakinines.

Les plasmakinines sont des composés fortement hypotenseurs qui provoquent en outre la contraction des muscles lisses (31) de l'utérus, de l'intestin, des bronches. Ils sont rapidement hydrolysés par des enzymes très actifs et ne jouent qu'un rôle local : vaso-dilatation sécrétoire des glandes salivaires et pancréatiques, inflammation localisée.

La bradykinine possède des propriétés broncho-constrictives et surtout vaso-dilatatrices très marquées. Elle intervient physiologiquement dans la sécrétion des glandes salivaires et pancréatiques et pathologiquement dans l'inflammation et peut-être le choc et la pancréatite aiguë.

Dans les carcinoïdes, les flush ne s'accompagnent pas toujours d'un pic d'hypersérotoninémie. Différents auteurs ont constaté une forte augmentation de la bradykinine sanguine dans plus de la moitié des cas. La bradykinine semble être l'agent responsable des flush observés au cours des tumeurs carcinoïdes et des C.M.T. Classiquement les flush n'apparais-

sent dans les tumeurs carcinoïdes digestives qu'en présence de métastases hépatiques. Les carcinoïdes de l'ovaire déversant directement leur sécrétion dans la circulation cave, peuvent donner des flush sans métastase hépatique.

c) Kallicréine.

La kallicréine est une enzyme proteolytique dont le taux sérique et tumoral est augmenté dans les tumeurs carcinoïdes. La tumeur sécrète une kallicréine propre. Pour OATES (52) (53) le taux sérique serait de 2 à 8 fois le taux normal.

d) Histamine

Les tumeurs sécrétant du 5 hydroxy-tryptophane (carcinoïdes gastriques et bronchiques) produisent le plus souvent également de l'histamine. SANDLER et SNOW (78) rapportent le cas d'un carcinoïde gastrique avec élévation de l'histamine dans le sang et dans la tumeur. D'autres cas sont retrouvés dans la littérature (87). Les auteurs ne sont pas d'accord sur les taux sanguins et urinaires normaux de l'histamine.

e) A.C.T.H.

Il existe un certain nombre d'observations de carcinoïdes bronchiques (82) (51) (88) avec sécrétion d'une substance A.C.T.H. like. Dans certains cas (82) le carcinoïde bronchique s'accompagne de manifestations de type Cushing, dues à la sécrétion de cette substance. Ces troubles disparaissent après l'ablation de la tumeur bronchique.

HALLWRIGHT et coll. (35) ont décrit un cas de tumeur carcinoïde du pancréas, sans syndrome carcinoïdien, sans hypersécrétion de 5 H.I.A.A. mais avec un syndrome de Cushing typique. Les extraits de tumeurs présentaient une forte teneur en peptides possédant l'activité de l'A.C.T.H. et la M;S.H.

f) M.S.H.

Certaines tumeurs carcinoïdes (53) (35) peuvent contenir

et sécréter de la M.S.H.

g) Insuline

Les carcinoïdes en particulier bronchiques peuvent sécréter de l'insuline (79) (88).

C. Certaines sécrétions des carcinoïdes sont douteuses.

Les prostaglandines interviennent peut être dans la physiopathologie du syndrome carcinoïdien (24) (91) en particulier dans la diarrhée. Les prostaglandines ont été isolées dans un carcinoïde bronchique et deux carcinoïdes iléaux (77). Les autres sécrétions des carcinoïdes S.T.H. (24), glucagon, gastrine, catécholamine sont douteuses.

Cette hyperthyrocalcitoninémie vien t rejoindre les autres sécrétions des tumeurs carcinoïdes. Elle est importante à connaître sur le plan diagnostique car toute diarrhée chronique avec hyperthyrocalcitonie n'est pas obligatoirement un C.M.T.

2. CETTE HYPERSECRETION DE T.C.T. VIENT S'AJOUTER A LA LISTE DES TUMEURS SECRETANT DE LA T.C.T.

Les tumeurs sécrétant la T.C.T. ont toutes été passées en revue dans un chapitre précédent sur les causes d'hyperthyrocalcitoninémies. Nous nous contenterons donc de rappeler ici que le cancer médullaire de la thyroïde est le premier syndrome connu d'hyperthyrocalcitoninémie. Il se développe à partir des cellules C qui contiennent de la T.C.T. dans des vésicules cytoplasmiques. Les deux autres tumeurs sécrétant de la T.C.T. sont de connaissance plus récente. Le phéochromocytome est souvent associé à un C.M.T. ce qui rend difficile l'appréciation de l'origine de l'élévation de la T.C.T. sérique. Cependant, il existe parfois seul et on a pu mettre en évidence une haute teneur en T.C.T. intra-tumorale. Le cancer trabéculaire de la thyroïde riche en acide mucopolysaccharide contient de grandes quantités de T.C.T.

3. LA PLURALITE DE SECRETION DES TUMEURS NEES DE CELLULES ISSUES DE LA CRETE NEURALE EST MAINTENANT BIEN CONNUE.

Nous venons de voir les diverses sécrétions observées au cours des tumeurs carcinoïdes. De même les C.M.T., outre la thyrocalcitonine peuvent sécréter un certain nombre de substances polypeptiques.Il en est de même pour d'autres tumeurs formées de cellules issues embryologiquement de la crête neurale. Sans étudier toutes les tumeurs développées à partir des cellules de la crête neurale, nous tenterons de rassembler toutes les sécrétions observées dans six cas précis : les phéochromocytomes, les carcinoïdes, les C.M.T., les insulomes ou tumeurs insulaires pancréatiques, le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON, les sympathoblastomes.

A. Le phéochromocytome.

Les phéochromocytomes sont des tumeurs développées aux dépens du tissu chromaffine riche en adrénaline et noradrénaline de la médullo-surrénale ou des ganglions sympathiques. Ils sont caractérisés par une augmentation de l'élimination urinaire des catécholamines et de l'acide vanillyl-mandélique (V.M.A.). Nous venons de voir qu'ils peuvent contenir et sécréter de la T.C.T. (61). Des taux intra-tumoraux importants de prostaglandines E_2 et $F_{2\alpha}$ ont été mis en évidence dans les phéochromocytomes (92) mais dans aucun de ces cas il n'existait de diarrhée. Les phéochromocytomes peuvent contenir et sécréter de l'A.C.T.H. (16).

B. Les carcinoïdes.

Ils se développent aux dépens des cellules de K.M. Ils sécrétent essentiellement de la sérotonine ou l'un de ses précurseurs le 5 hydroxy-tryptophane (5 H.T.P.). L'importance et la qualité de cette sécrétion sont fonction du siège de la tumeur carcinoïde. WILLIAMS (92) distingue schématiquement :

a) les tumeurs siégeant au niveau des organes dérivés de l'intestin primitif antérieur : bronches, estomac, pancréas. Elles sécrétent surtout du 5 hydroxy-tryptophane,

l'élimination urinaire de 5. H.I.A.A. est faible.

b) les tumeurs carcinoïdes du grêle et l'appendice proviennent de l'intestin primitif moyen. Le tableau biologique est typique.

c) les tumeurs carcinoïdes du côlon gauche et du rectum dérivent de l'intestin primitif postérieur. Elles ne sont pas sécrétantes.

Outre la sérotonine ou son précurseur le 5 hydroxytryptophane (75) et la T.C.T. que nous venons de voir, les tumeurs carcinoïdes peuvent contenir et sécréter de la bradykinine (90) (52) à qui certains attribuent la responsabilité des flush. Une élévation du taux sanguin artériel de la bradykinine a pu être mise en évidence au cours de flush induits par l'injection d'épinéphrine (53). Il faut encore citer la kallikréine (90) (52), l'A.C.T.H. (82) (51) (53), la M.S.H. (35) (53), l'histamine (78) (87), l'insuline (79), les prostaglandines (43) (40) et l'A.D.H. (8). Cette liste n'est certainement pas close.

C. Les C.M.T.

Outre la T.C.T. ils semblent pouvoir être le lieu de sécrétion de nombreuses substances protéiques.

a) L'activité histaminasique est élevée dans le sérum et le tissu tumoral (5) ainsi qu'au niveau des métastases. Le dosage de l'histaminase sérique pourrait permettre de suivre l'évolution du cancer médullaire de la thyroïde. Le taux de l'histaminase sérique est particulièrement élevé chez des malades présentant des métastases, soit hépatiques, soit lymphatiques, alors qu'il est plus volontiers normal chez les sujets sans métastase. Le dosage de l'histaminase est moins sensible pour le dépistage de la maladie que le dosage de la thyrocalcitonine circulante (4).

b) La sérotonine ou 5 hydroxytryptamine a été mise en

évidence dans le tissu tumoral par MOERTEL (64). L'augmentation de la sérotoninémie est variable, généralement modérée et ne s'accompagne pas toujours d'une augmentation des 5 H.I.A.A. urinaires (76) (64) (7) (65). Celle-ci est inconstante et il est des cas où les dosages sont normaux (23) (90). Comme la sérotonine la sécrétion du 5 hydroxy-tryptophane est inconstante (76) (7) (90).

c) Des kinines notamment la kallikreine ont été trouvées dans la tumeur thyroïdienne ou le plasma de quelques malades (7) (90). La bradykinine a été dosée dans certains cas (23) sans que l'on n'observe d'activité significative.

d) Des études récentes (91) ont permis de mettre en évidence une sécrétion considérable de prostaglandines E2 et F2 α par le tissu tumoral. Le taux sérique dans le sang drainant la tumeur est généralement élevé mais il est faible, voire nul, dans le sang veineux périphérique et le sang artériel (7). Cette sécrétion est inconstante. Dans les cas où elle existe, elle ne s'accompagne pas obligatoirement de diarrhée ce qui est important sur le plan physiopathologique. En effet, certains auteurs tendent à rendre la sécrétion de prostaglandines responsables de la diarrhée motrice.

e) La sécrétion d'A.C.T.H. ou d'une substance A.C.T.H. like a été observée dans certains cas (76) (56). Cette substance secrétée par le C.M.T. entraîne une hyperplasie bilatérale des surrénales avec hypercorticisme. Les troubles peuvent régresser après l'exérèse de la tumeur thyroïdienne. Cette sécrétion a été interprétée comme un syndrome paranéoplasique.

f) D'autres sécrétions pourront sans doute être mises en évidence, comme par exemple la gastrine. Il existe des observations (23) où le pouvoir sécrétatoque des urines (P.S.U.) est positif. MELVIN (55) a rapporté un cas de C.M.T. avec élévation de la parathormone plasmatique. Ces faits devront être confirmés par de nouvelles observations.

D. Le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

Il est dû à une tumeur pancréatique endocrine développée aux dépens des cellules A1 ou D qui sont des cellules

argentaffines.

Sur le plan architectural, la tumeur s'organise tantôt en amas rappelant un îlot, tantôt en cordons plus ou moins volumineux de structure vaguement endocrine, tantôt en travées. Dans certains cas la structure rappelle celle de certaines tumeurs carcinoïdes.

Le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON peut être associé à un syndrome de LLOYD (pluri-adénomatose hypophysaire, parathyroïdienne, pancréatique), une tumeur carcinoïde (24), une tumeur insulino-sécrétante. Il faut rappeler ici la difficulté du diagnostic histologique du carcinoïde du pancréas (33) (75) souvent confondu avec un carcinoïde du duodénum ou de la terminaison des voies biliaires.

Dans le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON, la tumeur sécrète essentiellement de la gastrine. Dans certains cas elle peut contenir de l'insuline (8).

E. Les insulomes.

Ce sont des tumeurs insulaires pancréatiques dont les parentés histologiques avec les carcinoïdes sont fréquentes. Diverses sécrétions ont pu être mises en évidence tant dans les tumeurs que dans le sang périphérique : A.C.T.H. (24) (8) (46) M.S.H. (8) (46), gastrine (8) (46), insuline (46) (32) (24) (88) glucagon (32) (46), sérotonine (32) (88) (46), prostaglandines E2 et F2 α (92), A.D.H. (88). La nature histologique exacte de ces tumeurs est toujours difficile à apprécier. Sur le plan clinique on peut observer une hyperglycémie, une hypoglycémie, un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON, un syndrome carcinoïde, un syndrome de Cushing ou des syndromes mixtes. Les cellules insulaires normales peuvent être à l'origine de proliférations tumorales ou d'hyperplasies avec sécrétion excessive de glucagon, d'insuline ou de gastrine. Les proliférations tumorales insulaires peuvent sécréter une hormone aberrante et être responsable de l'apparition d'un syndrome de Cushing ou d'un syndrome carcinoïde. Ceci explique les nombreuses possibilités de prolifération des cellules des îlots de Langerhans. Dans le cas où deux ou plusieurs hormones sont sécrétées il n'a pas encore

été possible de préciser la ou les cellules responsables.

F. Les sympathoblastomes.

Ce sont des tumeurs formées à partir de cellules issues de la crête neurale. L'élimination de l'acide vanillyl-mandélique et des catécholamines est très augmentée. Des taux importants de sérotonine (19) ont été trouvés dans des tumeurs sympathiques. Il en est d e même pour les tumeurs mélaniques, le système mélanocytaire dérivant également de la crête neurale (11). Il est probable que les sympathoblastomes contiennent des prostaglandines (77).

Les substances polypeptidiques contenues dans les tumeurs que nous venons d'étudier sont regroupées dans le tableau suivant (voir figure 15).

	Phéochromocytome	Carcinoïde	C.M.T.	Insuline	Syndrome de Z.E.	Sympathoblastome
T.C.T.	+	+	+			
GLUCAGON		?		+		
Insuline		+		+	+	
SEROTONINE		+	+	+	+	+
BRADYKININE		+	+			
HISTAMINE		+	+			
A.C.T.H.	+	+	+	+		
GASTRINE				+	+	
CATECHOLAMINES	+					+
M.S.H.		+	+	+		
KALLIKREINE		+	+			
PROSTAGLANDINES	+	+	+	+		
A.D.H.		+		+		
S.T.H.		?				
5 H.T.P.		+	+			

Figure 15.- Ce tableau résume les diverses substances polypeptidiques contenues et parfois sécrétées dans six proliférations tumorales derivant toutes de la crête neurale

IV. CELLULE C ET CELLULE DE K.M. FONT PARTIE D'UN SYSTEME CELLULAIRE DIT SYSTEME DES CELLULES CLAIRES DE FEYRTER

I. HISTORIQUE.

Les travaux de FEYRTER furent presque totalement inconnus en France jusqu'en 1956 lorsque PAGES (65) apporta des éléments nouveaux qui confirmaient en partie les hypothèses de l'auteur allemand. Celle-ci seront rappelées grâce aux travaux de PAGES (65).

En 1931, FEYRTER mit en évidence dans la paroi des canaux excréteurs pancréatiques des éléments remarquables par leur aspect optiquement vide ou finement fibrillaire,, par leur situation en coin à la base des cellules cylindriques canaliculaires, enfin par leur aptitude à migrer hors de la paroi du conduit vers le tissu conjonctif voisin. Le premier de ces caractères explique le nom de "cellules claires" adopté par l'auteur germanique.

FEYRTER se rendit très vite compte de l'identité d'affinités tinctoriales des cellules claires et des cellules insulaires du pancréas ce qui le conduisit à envisager une communauté fonctionnelle.

Il rapprocha rapidement de ses propres constatations la description de certaines cellules du tractus digestif connues depuis longtemps sous le nom de cellules argentaffines. A la même époque, différents auteur cités par PAGES (85) décrivaient des cellules claires dans le pancréas, la muqueuse gastrique, la vésicule biliaire, les glandes salivaires. En dehors du tube digestif et de ses annexes, des cellules claires ont été trouvées

dans l'arbre bronchique, l'appareil urinaire, les muqueuses utérineset tubaire, les glandes de Bartholin, la prostate, les glandes mammaires et certaines cellules thyroïdiennes.

FEYRTER pensait que les cellules claires dérivaient embryologiquement de l'endoderme. Cette hypothèse était infirmée par l'existance de cellules claires dans les glandes salivaires et le rein qui dérivent de la crête neurale.

Selon lui, les cellules claires posséderaient deux modes d'action, l'un local, l'autre à distance, tous deux de nature hormonale.

Ainsi FEYRTER imagina l'existence d'un système cellulaire diffus endocrinien en raison de cellules ayant des aspects morphologiques et des affinités tinctoriales semblables. Ces cellules furent retrouvées dans les différents organes que nous avons vu, Il envisageait une origine embryologique commune endodermique qui sera infirmée par la suite. Toutes ces cellules dérivent de l'ectoderme.

Bien que confirmés par quelques auteurs, les travaux et les hypothèses de FEYRTER restèrent plus ou moins dans l'oubli jusqu'en 1956, date à laquelle PAGES les reprit pour les confirmer par de nouvelles preuves.

PAGES regroupant les données de la littérature constate que les cellules claires possédaient deux grandes caractéristiques. Elles diffusent dans tout l'organisme sans se limiter à un seul organe. On les trouve toujours au contact ou au voisinage d'un épithélium cylindrique ou cubique. Le second point est leur inaptitude à fixer les colorants usuels, d'où leur aspect clair si particulier. Leur affinité pour l'argent est inconstante et fonction de leur topographie.

PAGES découvrit des cellules claires dans de nouveaux organes : l'épendyme, les plexus choroïdes, les parathyroïdes et peut être l'hypophyse.

Il voulut démontrer expérimentalement que les cellules claires étaient sous la dépendance de l'hormone somatotrope (30) (29). Partant de cette hypothèse une hypophysiolyse fut réalisée dans un cas désespéré de carcinoïdose. Les résultats furent décevants sur le plan vital car le malade décéda quelques jours plus tard. Le bouleversement fut par contre frappant sur le plan sécrétoire car le malade au lieu de 8 flush de forte intensité par jour n'en présentait plus qu'un. Ces données cliniques étaient confirmées par la chute de la sérotoninémie et de 5 H.I.A.A.par 24 h. Lors de l'autopsie les tissus tumoraux contenaient un taux extrêmement faible de sérotonine.

PAGES émit l'hypothèse que les cellules claires dérivaient de l'ectoderme et non de l'endoderme comme le pensait FEYRTER. Ceci fut démontré plus tard par les travaux de PEARSE et POLAK (73) et LE DOUARIN et LELIEVRE (47).

Nous allons résumer les conceptions de PAGES sur le système des cellules claires en insistant sur les caractères morphologiques de ces cellules.

Les cellules claires sont capables d'évoluer aussi bien dans le sens conjonctif qu'épithélial. Il proposa les termes de système polyodo-paraépithelial et de polyocodytes pour désigner les cellules claires.

Le polyodocyte peut se présenter sous trois aspects essentiels qui selon PAGES correspondent à trois stades évolutifs. Le pré-polyodocyte est caractérisé par sa taille moins importante, la coloration acidophile intense de son cytoplasme. C'est une cellule d'allure "sombre" qui paraît correspondre au type évolutif initial. Ces cellules réalisent toujours des groupes plus ou moins importants.

Le polyodocyte vrai répond véritablement à la définition de cellule claire. C'est une cellule arrondie de grande taille dont le cytoplasme est teinté en rose pâle par l'éosine, peu granuleux, souvent presque optiquement vide avec quelques discrè-

tes fibrilles. Cet élément est généralement associé à 3 ou 4 éléments identiques. Il semble dériver du pré-polyodocyte.

La polyodocyte mutant reprèsente le troisième stade.

Le polyodocyte est toujours initialement inclus dans un épithélium cubique ou cylindrique, enclavé entre deux cellules banales, à leur base.

Les affinités tinctoriales des polyodocytes ont été étudiées par PAGES. Ils sont aisément reconnaissables avec les techniques de colorations banales. Avec l'hématéine-éosine, ces cellules sont toujours oxyphiles mais avec une intensité variable d'autant plus marquée qu'on se rapproche des éléments initiaux de la lignée. Les pré-polyodocytes sont rouge vif, les polyodocytes vrais et mutants, rose pâle. La technique à la thionine tartrique a été mise au point par FEYRTER et préconisée comme critère de reconnaissance des "oncocytes". Cette méthode permet de visualiser le cytoplasme qui avec les méthodes de routine semble optiquement vide. L'argentaffinité des cellules est variables suivant le degré d'évolution. Le polyodocyte vrai est le plus fortement argentaffine. Le pré-polyodocyte et le polyodocyte mutant sont peu argentaphiles. Il faut rappeler la chromaffinité des cellules de K.M.

Ainsi, les travaux de PAGES ont confirmé et complété ceux de FEYRTER. PAGES a émis l'hypothèse que les cellules claires dérivaient de la crête neurale et non de l'endoderme. Il a fait une synthèse cohérente des données de la littérature apparemment contradictoires concernant les cellules claires. Il a expliqué les différences tinctoriales par des degrés variables d'évolution. PAGES démontrait expérimentalement que ce système était sous la dépendance de la S.T.H. comme le montrait les effets de l'hypophysiolyse sur le syndrome carcinoïdien.

Les travaux de PEARSE et de POLAK (73) (72) et LE DOUARIN et LE LIEVRE ont confirmé l'origine neuro-ectodermique des cellules claires. PEARSE (72) a établi les principales caractéristiques de ces cellules qu'il a groupé dans un système nommé

"système A.P.U.D.". Celui-ci est identique au système des cellules claires de FEYRTER et PAGES. Les principales caractéristiques de ce système sont d'ordre cytochimique et seront étudiées au paragraphe suivant.

A la lumière de ces travaux, on peut envisager une application à la pathologie. Les cellules C, les cellules de K.M., les cellules sécrétant des substances polypeptiques dérivent toutes embryologiquement de la crête neurale. Toutes ces cellules ont des caractéristiques cytochimiques communes qui leur ont fait donner le nom de système "A.P.U.D." Les cellules de la crête neurale se différencient progressivement au cours de la vie embryonnaire pour donner un organe déterminé doué d'une sécrétion hormonale précise. Les cellules claires peuvent acquérir selon leur siège des aptitudes fonctionnelles propres à ces territoires. C'est ainsi que le C.M.T. sécrète de la T.C.T. et le syndrome de Zollinger-Ellison de la gastrine. En cas de prolifération tumorale ces cellules retrouvent la faculté de sécréter une ou plusieurs hormones normalement sécrétées par les cellules soeurs. Le carcinoïde pourrait ainsi sécréter outre la sérotonine, des catécholamines, de la T.C.T., de la gastrine, de l'insuline. Certaines de ces sécrétions atypiques théoriquement prévisibles ont été vérifiées cliniquement. L'origine embryologique commune laisse supposer que certaines proliférations multifocales ne sont pas le fait du hasard. On a pu observer des sujets porteurs de deux ou trois lésions tumorales ayant chacune pour origine la crête neurale. D'autres exemples seront étudiés ultérieurement. Certains ont évoqué devant ces proliférations tumorales une anomalie neuro-ectodermique en particulier WILLIAMS (76) pour le C.M.T.

2 - HISTOCHIMIE DES CELLULES CLAIRES.

Les cellules C, les cellules de K.M. et d'une manière générale toutes les cellules claires font partie du système "A.P.U.D." dont les caractères cytochimiques ont été établis par PEARSE (73). Nous rappellerons brièvement ces caractères déjà vus lors de l'étude des cellules C. Les cellules claires peuvent contenir des amines fluorogéniques : catécholamines, sérotonine. Elles peuvent fixer les précurseurs des amines biogènes (5 H.T.P.,

DOPA). Elles possèdent une amino-acide décarboxylase. La longue chaîne carboxyl latérale est responsable du phénomène de métachromasie masquée. Il existe une teneur élevée en estérase non spécifique ou cholinestérase, en α glycérophosphate ménadione réductase. Les cellules A.P.U.D. deviennent fluorescentes après action de la formaldéhyde. Cette fluorescence induite par la formaldéhyde est désignée par le terme de F.I.F. Sur le plan cytochimique, les cellules claires sont actuellement nommées A.P.U.D-F.I.F.

Les cellules A.P.U.D. sont les précurseurs de toutes les cellules sécrétant des polypeptides au niveau du pancréas, de l'estomac, du duodénum, du grêle, du côlon. Elles migrent également dans les dérivés non endocrines de l'intestin primitif antérieur.

3 - LES PROLIFERATIONS SIMULTANEES.

Il existe de nombreux exemples d'associations tumorales apparemment fortuites mais auxquelles on peut maintenant trouver un lien grâce au système des cellules claires de FEYRTER. Nous étudierons tout d'abord les associations observées au cours des C.M.T. des phéochromocytomes et du syndrome de ZOLLINGER-ELLISON puis les associations connues des carcinoïdes.

A. Les C.M.T.

Les lésions associées au C.M.T. sont variées, nombreuses et difficiles à classer. WILLIAMS (76) distingue des lésions d'ordre génétique que nous étudierons seules ici et des troubles secondaires à des sécrétions inhabituelles par le tissu tumoral. Ceux-ci ont été étudiés dans un paragraphe précédent. Parmi les associations pathologiques d'origine génétique, nous décrirons les atteintes endocriniennes : phéochromocytome, adénome parathyroïdien, puis diverses autres affections associées.

a) Le phéochromocytome.

Le phéochromocytome est l'endocrinopathie la plus fréquem-

ment associée au C.M.T. (49) (2) (90). L'association C.M.T.-phéochromocytome réalise le "syndrome de SIPPLE". Cette association a été décrite pour la première fois en 1932 par EISENBERG et WALLERSTEIN (67). Devant tout C.M.T., la recherche d'un phéochromocytome sera systématique grâce au dosage des V.M.A. et des catécholamines. Les phéochromocytomes ne se développent pas en position ectopique. Il existe une incidence familiale certaine (76) (49) (68). La symptomatologie n'a pas de particularités.

b) L'adénome parathyroïdien.

Les adénomes parathyroïdiens sont plus rarement rencontrés. Ils peuvent être uniques ou multiples. L'association d'un C.M.T. et d'un adénome parathyroïdien est très rare. Le plus souvent, en fait, le C.M.T. est associé à un adénome parathyroïdien et un phéochromocytome bilatéral (68). Ces adénomes peuvent être muets et découverts à l'autopsie. Ils sont souvent sécrétants et alors responsables d'un syndrome d'hyperparathyroïdisme. Le dosage de la calcémie doit être systématique dans tous les C.M.T. et en cas de suspicion d'hyperparathyroïdisme il faudra demander une mesure de la clearance rénale du phosphore. Une augmentation franche du taux plasmatique de la parathormone a parfois été signalée (55).

STEINER (83) (76) individualise deux types de polyadénomatose multi-endocrinienne. Le type 1 associe des atteintes de l'hypophyse, du pancréas endocrine et des parathyroïdes pour réaliser le syndrome de WERNER. Le type 2 associe le C.M.T., le phéochromocytome et l'adénome parathyroïdien.

c) Les neuromes muqueux.

Dans la plupart des cas, ils s'associent non seulement à un C.M.T. mais aussi à un phéochromocytome de telle sorte qu'on a voulu faire de cette triple association un nouveau syndrome (3).

Les neuromes muqueux siègent essentiellement sur les lèvres qui sont hypertrophiées et prennent un aspect "négroïde". La partie antérieure de la langue est également atteinte : elle est

recouverte de petites tumeurs pédiculées blanchâtres. Les autres localisations muqueuses nasales, gingivales, conjonctivales ou sur les paupières sont plus rares. Les neuromes muqueux se distinguent histologiquement nettement (WILLIAMS) de la neurofibromatose de Recklinghausen.

d) D'autres lésions ont été rapportées : syndrome "marfanoïde" (45), atteinte musculaire de type myopathie (20) ou amyotrophique (76), diverticulose colique (45), polypose recto-colique (86), mélanodermie (20), malformations diverses (voûte palatine ogivale, pieds creux, situs inversus hépatique, malformations crâniennes). Il faut signaler l'association d'un C.M.T. et d'une phacomatose de Von HIPPEL LINDAU (45). Certaines de ces affections sont d'origine ectodermique comme par exemple la mélanodermie et la phacomatose.

e) La neuro-ectodermose du C.M.T.

La cellule C est d'origine neuro-ectodermique (47). Elle peut être raisonnablement considérée comme une des cellules mères d'une neuro-ectodermose touchant également les cellules chromaffines médullo-surrénaliennes, les cellules nerveuses de certaines muqueuses et certaines cellules parathyroïdiennes d'origine ectodermique sécrétrices de parathormone. Ainsi s'expliquerait l'association C.M.T.-phéochromocytome-neuromes muqueux-adénomes parathyroïdiens.

Il est vraisemblable que ces malades présentent une anomalie héréditaire neuro-ectodermique dont WILLIAMS décrit 4 stades phénotypiques qui peuvent s'alterner dans l'arbre généalogique :
- cancer médullaire isolé
- C.M.T. et phéochromocytome
- Triade C.M.T.-phéochromocytome-neuromes muqueux multiples
- Association de cette triade et de malformations plus complexes.

B. Le phéochromocytome.

Le phéochromocytome peut assez fréquemment coexister avec une autre lésion qui, le plus souvent d'ailleurs, conduit à re-

chercher la lésion surrénalienne. Il peut être associé à une phacomatose et en particulier celle de Von HIPPEL LINDAU, une neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN, un cancer médullaire de la thyroïde réalisant alors le syndrome de SIPPLE. Dans ce dernier cas le phéochromocytome serait le plus souvent bilatéral et toujours de localisation médullo-surrénalienne.

Les cellules C pour le C.M.T., les cellules chromaffines pour le phéochromocytome, les cellules du neurofibrome et celles des phacomatoses ont la même origine embryologique neuro-ectodermique.

C. Le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

Il peut être associé à une polyadénomatose de type 1 intéressant comme nous l'avons vu l'hypophyse, le pancréas endocrine et les parathyroïdes. Il existe des associations avec une tumeur carcinoïde (16).

D. Les tumeurs carcinoïdes.

Elles sont fréquemment associées à d'autres proliférations tumorales. La fréquence de ces associations est élevée : 47 % pour FOREMAN (26), 31 % pour PEARSON (74), supérieure à 30 % pour MOERTEL (46), 35 % pour KUIPER (43). L'association d'une tumeur maligne et d'une tumeur carcinoïde est plus fréquente que pour tout autre type de tumeur. A titre de comparaison la fréquence des tumeurs associées au cours des néoplasmes de toute nature est environ de 7 %. La fréquence des lésions associées aux carcinoïdes est de 18,7 %. Ces lésions outre les tumeurs malignes sont les ulcères gastro-intestinaux et les tumeurs bénignes.

a) La fréquence réelle de la maladie ulcéreuse est difficile à apprécier car elle est très variable selon les séries. En fait, il semble que les ulcères gastro-intestinaux évoluant avec les carcinoïdes soient plus fréquents que dans une population normale. Le mécanisme physiopathologique n'est pas connu. On a

émis l'hypothèse que la sérotonine pouvait augmenter la sécrétion gastrique. Cependant la perfusion de sérotonine chez l'homme détermine plutôt une hyposécrétion gastrique. L'étude du chimisme gastrique chez les malades atteints de carcinoïdose n'a révélé aucune hypersécrétion.

b) La fréquence d'association d'une tumeur maligne et d'un carcinoïde est nettement supérieure à la fréquence moyenne des tumeurs malignes associées. Nous citerons les pourcentages de JOUANNEAU et MALAFOSSE (40), de PEARSON (74), de FOREMAN (26) de KUIPER (43) à l'aide d'un tableau (voir figure 16).

La nature des lésions malignes associées est variable. Il peut s'agir de cancers digestifs ou extra-digestifs. Ainsi KUIPER (43) au cours de l'étude de 72 tumeurs carcinoïdes, a trouvé 23 lésions cancéreuses associées. Il existe 10 cancers digestifs dont 4 colo-rectaux, 2 gastriques, 1 oesophagien, 1 du grêle, 1 du duodénum et un de l'appendice. Les 13 cancers extra-digestifs comprenaient 3 cancers du poumon, 2 cancers du sein, 1 leucose lymphoïde, 1 méningiome, 1 cancer de la vessie, 1 cancer de la thyroïde, 1 cancer de l'ovaire, 1 cancer de l'utérus et 1 cancer de la prostate.

JOUANNEAU et MALAFOSSE (40) au cours de l'étude de 170 tumeurs carcinoïdes ont trouvé 11 tumeurs malignes dont 6 digestives et 5 extra-digestives. Les 6 atteintes digestives se répartissaient ainsi : 3 cancers du rectum, 1 hépatome, 1 cancer de l'estomac, 1 cancer du côlon. Les 5 atteintes extra-digestives étaient constituées par 2 tumeurs malignes de l'ovaire, 1 cancer du corps utérin, 1 tumeur phyllode du sein et 1 épithélium cutané.

Le tableau (voir figure 16) permet d'apprécier la fréquence des néoplasmes malins associés en fonction de la localisation. Sur l'ensemble de ces 304 tumeurs carcinoïdes la fréquence des cancers associés est de 17,7 %.

c) Les carcinoïdes peuvent être associés à des proliférations tumorales bénignes en particulier des adénomes uniques ou multiples, comme nous l'avons vu (66) (65).

	ESTOMAC		DUODENUM		GRELE		MECKEL		APPENDICE		COLON		RECTUM		TOTAL	
	T.C.	C.	T.C.	C.	T.C.	C	T.C.	C.	T.C.	C.	T.C.	C.	T.C.	C	T.C	C
JOUANNEAU et MALAFOSSE (40)	10	3	3	8	70	5	3	1	56	2	13	1	11	2		
PEARSON (74)	2	1	1	0	10	8	-	-	-	-	1	0	2	0		
FORELAN (26)	-	-	1	0	13	6	-	-	19	2	-	-	5	0		
KUIPER	1	8	2	1	27	10	1	1	16	6	5	2	20	3		
	13	4	7	1	132	29	4	2	91	10	19	3	38	5	304	54
FREQUENCE	30,7 %		14,3 %		21,5 %		50 %		10,8 %		15,8 %		13,6 %		17,7 %	

Figure 16.- Fréquence des can cers dans les tumeurs carcinoïdes digestives

E. Dans le cas de notre malade.

Il existait deux proliférations tumorales, l'une maligne, l'autre bénigne, constituées toutes deux de cellules dérivant de la crête neurale. Lors de l'autopsie, il n'a pas été trouvé de lésion tumorale surrénalienne, pancréatique et parathyroïdienne macroscopiquement visible. Il n'existait par d'ulcère gastro-duodénal.

Cette association d'un carcinoïde et d'un adénome bénin à cellules C est-elle fortuite ? Il est évidemment tentant d'en faire un nouvel exemple possible de prolifération multifocale du système des cellules claires de FEYRTER. L'attention des cliniciens une fois attirée, de nouveaux cas de cette association originale seront peut-être publiés dans les années à venir.

-:-

CONCLUSIONS

Nous rapportons l'observation d'une malade de 45 ans, hospitalisée pour diarrhée chronique et hépatomégalie volumineuse et irrégulière. Un nodule froid thyroïdien, le type moteur de la diarrhée, firent tout d'abord envisager le diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde d'autant plus que la thyrocalcitonine circulante était élevée par méthode biologique 19,5 mU/ml et radio-immunologique 5,5 ng/ml. Cependant, l'existence de flush et surtout d'un syndrome carcinoïdien biologique intense (sérotonine plasmatique 0,96 et 0,99 γ /ml ; 5 H.I.A.A. urinaires : 90 mg/24 heures) firent décider un double abord chirurgical abdominal et thyroïdien. Cette intervention et les examens anatomo-pathologiques approfondis menèrent aux diagnostics de carcinoïde du grêle avec métastases hépatiques et d'adénome bénin à cellules C de la thyroïde. La teneur en TCT de la thyroïde (0,307 mU/mg) était inférieure à celle habituellement constatée dans le cancer médullaire (0,6 à 580 mU/mg) ; par contre le carcinoïde du grêle (0,192 mU/mg) et surtout les métastases hépatiques (62,2 ng/mg) étaient très riches en T.C.T. L'examen anatomo-pathologique et les colorations spéciales confirmèrent que les métastases hépatiques étaient bien dues au carcinoïde et éliminèrent formellement l'hypothèse d'un cancer médullaire thyroïdien avec métastases hépatiques. Un dosage de T.C.T. fait dans le sang veineux drainant la formation thyroïdienne, prélevé en cours d'intervention et deux dosages de T.C.T. sérique faits 4 et 6 mois après l'intervention s'avèrèrent négatifs, malgré les nombreuses métastases hépatiques très riches en T.C.T. laissées en place. L'origine de l'hyperthyrocalcitoninémie pré-opératoire ne peut être ici affirmée avec une certitude absolue. La sécrétion de la T.C.T. contenue dans les métastases hépatiques était sans doute intermittente.

Cette observation présente deux intérêts.

1. Ce nouvel exemple de fabrication et vraisemblablement de secrétion de thyrocalcitonine par un carcinoïde du grêle rejoint les quelques cas connus et étudiés par G. Milhaud et Y. Geoffroy. L'association diarrhée motrice hyperthyrocalcitoninémie n'est donc pas spécifique du cancer médullaire de la thyroïde. La T.C.T. vient s'ajouter à la longue liste des substances que peuvent sécréter les carcinoïdes.

2. L'association carcinoïde du grêle adénome bénin à cellules C de la thyroïde ici réalisée n'est peut être pas fortuite ; en effet embryologiquement les deux proliférations sont développées aux dépens de cellules appartenant au système des cellules claires de Feyrter. Cette association serait un nouveau type de prolifération multifocale de ce système de Feyrter ou des cellules A.P.U.D.

Nous avons dans ce travail fait le point de ces sujets d'actualité : la thyrocalcitonine, les dysthyrocalcitoninémies et leur retentissement biologique, les différentes secrétions des tumeurs carcinoïdes, le système des cellules claires de FEYRTER, les proliférations multifocales de ce système et leurs sécrétions multiples.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : Ch. DEBRAY

Vu :
Le Doyen :
Signé : J. BAUMANN

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. ACAR J., AURIOL (M.), LAINEE (R.), MANANIA (G.), GRIMBERG (F.) EL HACHIMI, ADAM (Y.).
Cardiopathie carcinoïde et tumeur de l'ovaire.
Ann. Méd. Interne, 1970, 121, 329-340.

2. AUBERT (L.), ARROYO (M.), GODEFFROI (G.), DE GENNES (J.L.)
Cancer médullaire thyroïdien et phéochromocytome bilatéral.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1967, 118, 12, 1155-1167.

3. BAUM (J.L.)
Abnormal intradermal histamine reaction in the syndrome of pheochromocytome, medullary carcinoma of the thyroid gland and multiple mucosal neuromes.
New Engl. J. Med., 1971, 284, 17, 963-964.

4. BAYLIN (S.B.), BEAVEN (M.A.), KEYSE (H.R.), TASHJIAN (A.H.) and MELVIN (K.E.)
Serum histaminase and calcitonin levels in medullary carcinoma of thyroid.
The Lancet, 1972, , 455-458.

5. BAYLIN (S.B.), BEAVEN (M.A.), ENGELMAN (K.), SJOERDSMA (A.)
Elevated histaminase activity in medullary carcinoma of the thyroid gland.
New Engl. J. Med., 1970, 283, 1239-1244.

6. BERNIER (J.J.), BOUVRY (M.), CATTAN (D.), PROST (A.)
Diarrhée motrice par cancer médullaire thyroïdien.
Presse méd., 1967, 12, 593-595.

7. BERNIER (J.J.), RAMBAUD (J.C.), CATTAN (D.), PROST (A.).
Diarrhosa associated with medullary carcinoma of the thyroid.
Gut, 1969, 10, 980-985.

8. BERNIER (J.J.), SAVOIE (J.C.), GARNIER (H.), CATTAN (D.), BOUVRY (M.), RAMBAUD (J.C.), BOGNEL (C.), PROST (A.).
Deux cas de diarrhée par cancer médullaire du corps thyroïde.
Arch. Mal. App. Dig., 1967, 56, 761-771.

9. BESKID (M.), LORENC (A.), ROSCISZEWSKA (A.).
C-cell thyroid adenoma in man.
J. Path., 1971, 103, 1, 1-4.

10. BESKID (M.), LORENC (A.),ROSCISZEWSKA (A.)
Les adénomes thyroïdiens à cellules C.
Presse méd., 1971, 47, 2113-2116.

11. BORELLO (L.D.), GORLIN (R.J.)
Melanotic neurosectodermal tumor of infancy. A neoplasm of neural crest origin.
Cancer, 1966, 19, 196-206.

12. BRICAIRE (M.), SCHAISON (G.).
Le cancer thyroïdien à stroma amyloïde.
Rev. Prat., 1969, 15, 2343-2355.

13. BULLON RAMIREZ (A.)
Les cellules argentafines, sus tumores y su relacion con al "sistema de celules claras de Feyrter".
An. R. Acad. Nac. Med. Madrid, 1970, 87, 563-582.

14. BUSSOLATI (G.) and PEARSE (A.G.E.)
Immunofluorescent localization of calcitonin in the "C cells" of pig and dog thyroid.
J. Endocr., 1967, 37, 205-209.

15. BUSSOLATI (G.), ROST (F.W.D.), PEARSE (A.G.E.)
Fluorescence metachromasia in polypeptid hormone producing cells of the A.P.U.D. series and its significance in relation to the structure of the precursor protein.
Histochem. J., 1969, 1, 517.

16. CERF (M.)
Le syndrome de Zollinger-Ellison.
Rev. Méd., 1966, 357-368.

17. CHARBONNEL (B.), LEPRAT (J.).
Le cancer thyroïdien à stroma amyloïde.
La clinique 1971, 679, 369-377.

18. COPP (D.M.), CAMERON (E.C.), CHENEY (B.A.), DAVIDSON (A.G.E.) HENZE (K.G.)
Evidence for calcitonin. A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium.
Endocrinology, 1962, 70, 638-649.

19. COSTE (F.).
A propos de certaines tumeurs diarrhéogènes.
Vie Méd., 1968, 49, 1303-1316.

20. CUNLIFFE (W.J.), HUDGSON (F.), FULTHORPE (J.J.) BLACK (M.M.) HALL (R.), JOHNSTON (I.D.A.) and SHUSTER (S.).
A calcitonin-secreting medullary thyroid carcinoma associated with mucosal neuromas, marfanoid features, myopathy and pigmentation.
Amer. J. Méd. 1970, 48, 120-126.

22. DEBRAY (Ch.), LEYMARIOS (J.).
Les diarrhées thyroïdiennes.
G. Méd. France, 1971, 78, 953-960.

23. DEBRAY (Ch.), LEYMARIOS (J.), TOURNEUR (R.), CHARIOT (J.).
Les cancers thyroïdiens médullaires diarrhéogènes.
Ann. Méd. Inter. 1969, 120, 2, 73-84.

24. DEROT (M.), FREYCHET (P.), CASTEL (A.), VU NGOC CANN CAMILLERI (J.P.) FOURNIAL (J.F.)
Etude clinique, anatomique et biologique de deux observations de syndrome carcinoïde accompagnant une tumeur du diverticule de Meckel et une tumeur iléale.
Ann. Méd. Int., 1969, 120, 729-738.

25. DES MARCHAIS (J.), JEAN (P.).
La calcitonine.
Union Méd. Canada, 1970, 99, 290.

26. FOREMAN (R.C.)
Carcinoïd tumors : a report of 38 cases.
Ann. Surgery, 1952, 838-855.

27. FOSTER (G.V.), MAC INTYRE (I.), PEARSE (A.G.E.)
Calcitonin production and the mitochodrion rich cells of the dog thyroid.
Nature, 1964, 203, 1029.

28. GABE (M.).
Techniques histologiques.
Masson, Ed. Paris, 1968.

29. GEFFROY (Y.).
Essai d'interprétation de la pathologie du système des cellules claires de FEYRTER.
Path. Biol., 1964, 12, 1149-1152.

30. GEFFROY (Y.).
Pathologie de la cellule de KULTCHITZKY-MASSON.
Acta gastro-entero Belgica, 1966, XXIX, 271-288.

31. GEFFROY (Y.), LAUMONIER (R.), MATRAY (F.).
Les tumeurs carcinoïdes du grêle.
Rev. Prat., 1967, 6, 727-745.

32. GEPTS (W.), DESNEUX (J.J.), HENROTIN (E.).
Tumeur insulaire à cellules argento-réductrices.
Acta gastro-entero Belgica, 1960, XXIII, 162-169.

33. GORDON (D.L.), CHANG LO (M.), SCHWARTZ (M.A.)
Carcinoid of the pancreas.
Amer. J. Med., 1971, 51, 412-415.

34. GRANDI (P. de)
The routine demonstration of C cells in human and animal thyroid glands.
Virchows Arch. AGT Z. Zellpath, 1970, 6, 137.

35. HALLWRIGHT (G.P.), NORTH (K.A.K.), REID (J.D.).
Pigmentation and Cushing's syndrome due to malignant tumor of the pancreas.
J. Clin. Endocr., 1964, 24, 496-500.

36. HAZARD (J.B.), HAWK (W.), CRILE (G.).
Medullary carcinoma of the thyroid : a clinicopathologic entity.
J. Clin. Endocr., 1959, 19, 152-161.

37. HILLEMAND (P.), DREYFUS (G.), DEBRAY (Ch.), CATTAN (D.).
Un nouveau cas de diarrhée par cancer médullaire de la thyroïde.
Arch. Franç. Mal. App. Dig., 1967, 9, 821-826.

38. HIOCO (D.), RAMBAUD (J.C.), MIRAVET (L.), DRYLL (A.), PROST (A.), BERNIER (J.J.).
Modifications du métabolisme phosphocalcique dans un cas de tumeur médullaire de la thyroïde.
Presse Méd., 1968, 76, 1409-1410.

39. IBANEZ (M.L.), COLE (V.W.), RUSSEL (W.O.), CLARK (R.L.).
Solid carcinoma of the thyroid gland. Analysis of 53 cases
Cancer, 1967, 20, 706-723.

40. JOUANNEAU (P.), MALAFOSSE (M.).
Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif. Monographies de l'association française de chirurgie.
Rapport : Paris 27 au 30 sept. 1971. Masson. Expansion scientifique Ed.

41. KLOTZ (H.P.), RAYMOND (J.P.)
La calcitonine, hormone nouvelle.
Entretiens de Bichat, Médecine, 1971, 157-162.

42. KRACHT (J.), HACHMEISTER (U.), BREUSTEDT (H.J.), BONICKE (J.) and LENKE (M.).
C cells.
Proc. symp. on Thyrocalcitonin and the C cells. 1967, S. Taylor Ed. Heinemann, London 1967.

43. KUIPER (D.H.), GRACIE (W.A.), POLLARD (H.M.).
Twenty years of gastro-intestinal carcinoids.
Cancer, 1970, 25, 1424-1430.

44. LABADIE (P.).
La thyrocalcitonine, facteur hypocalcémiant du corps thyroide.
Rev. Prat., 1968, 22, 3184-3188.

45. LAINEE (J.), AUBERT (P.), BASSENNE (C.), TUBIANA (M.).
Cancer du corps thyroïde à stroma amyloïde, diarrhée motrice, métastases osseuses, hypersécrétion de thyrocalcitonine.
Ann. Méd. Int., 1971, 122, 903-909.

46. LEVIN (M.E.).
Endocrine syndromes associated with pancreatic islet cell tumors.
Med. Clin. North Amer. 1968, 52, 2, 295-312.

47. LE DOUARIN (N.), et LE LIEVRE (C.)
Démonstration de l'origine neurale des cellules à calcitonine du corps ultimo-branchial chez l'embryon de poulet.

C.R. Acad. Sc. Paris, série D, 8 juin 1970, 270, 2857-2860

48. LIEVRE (J.A.), MILHAUD (G.), TUBIANA (M.), GERARD-MARCHAND (R.), CAMUS (J.P.), Mme LIEVRE (J.A.)
Cancer thyroïdien à stroma amyloïde, métastases condensantes multiples du squelette, hypersécrétion de thyrocalcitonine.
Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1968, 119, 623-636.

49. LJUNBERG (O.), CEDERQUIST (E.), STUDNITZ (Von W.).
Medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma : a familial chromaffinomatosis.
Brit. J. Med., 1967, 1, 279-281.

50. MAC DONALD (R.A.).
A study of 356 carcinoids of the gastro intestinal tract
Amer. J. Med., 1956, 867-878.

51. MEADOR (C.K.), LIDDLE (G.W.), ISLAND (D.P.), NICHOLSON (W.E.) LUCAS (C.P.), NUCKTON (J.G.), LUETSCHER (J.A.)
Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from "non endocrine" tissue.
J. Clin. Endocr., 1962, 22, 693-703.

52. MELMON (K.L.), LOVENBERG (W.), SJOERDSMA (A.).
Characteristics of carcinoid tumor kallikrain : identification of lysyl bradykinin as a peptide it produces in vitro.
Clin. Chim. Acta, 1965, 12, 292-297.

53. MELMON (K.L.), SJOERDSMA (A.), MASON (D.T.)
Distinctive clinical and therapeutic aspects of the syndrome associated with bronchial carcinoid tumors.
Amer. J. Med., 1965, 39, 568-581.

54. MELVIN (K.E.), MILLER (M.M.), TASHJIAN (A.H.)
Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay.
New Engl. J. Med., 1971, 285, 1115-1120.

55. MELVIN (K.E.), TASHJIAN (A.H.).
The syndrome of excessive thyrocalcitonin produced by medullary carcinoma of the thyroid.
Proc. Nat. Acad. Sc., 1968, 59, 1216-1222.

56. MELVIN (K.E.), TASHJIAN (A.H.), CASSIDY (C.E.), GUIENS (J.R.)
Cushing's syndrome caused by A.C.T.H. and calcitonin secreting medullary carcinoma of the thyroid.
Metab. Clin. Exp., 1970, 19, 831-838.

57. MILHAUD (G.).
La thyrocalcitonine.
Rev. Prat., 1968, 6, 825-835.

58. MILHAUD (G.), CALMETTES (C.), RAYMOND (J.P.), BIGNON (J.), MOUKHTAR (M.S.)
Carcinoïde sécrétant de la thyrocalcitonine.
C.R. Acad. Sc. Paris, série D., 1970, 270, 2195-2198.

59. MILHAUD (G.), CALMETTES (C.), DREYFUS (G.), MOUKHTAR (M.S.)
Secretion ectopique de thyrocalcitonine
Experientia, 1970, 26, 1381.

60. MILHAUD (G.), CALMETTES (C.), COUTRIS (G.), MOUKHTAR (M.S.)
Thyrocalcitonin, a new chapter in human pathology.
Israel J. Med. Sc., 1971, 7, nº 3.

61. MILHAUD (G.), CALMETTES (C.), JULIENNE (D.), THARAUD (D.), BLOCH-MICHEL (H.), CAVAILLON (J.P.), COLIN (R.), MOUKHTAR(M.S)
A new chapter in human pathology : calcitonin disorders and therapeutic use. 5e Confer. on Parathyroid and calcitonin. 1971, Chapell Hill Excerpta Medica (sous presse)

62. MILHAUD (G.), COUTRIS (G.), TUBIANA (M.).
Le cancer médullaire de la thyroïde et le syndrome d'hyperthyrocalcitoninémie.
Presse Méd., 1969, 77, 2129-2132.

63. MILHAUD (G.), TUBIANA (M.), PARMENTIER (C.), COUTRIS (G.)
Epithelioma de la thyroïde sécrétant de la thyrocalcitonine
C.R. Acad. Sc. Paris, Serie D, 1968, 266, 608-610

64. MOERTEL (C.G.), BEAHRS (O.M.), WOOLNER (L.B.), TYCE (G.M.)
"Malignant carcinoid syndrome" associated with noncarcinoid tumors.
New Engl. J. Med., 1965, 273, 244-248.

65. PAGES (A.).
Contribution à l'étude du système des "cellules claires" de Feyrter.
Biol. Méd., 1965, 45, 414-480.

66. PAGES (A.).
Les tumeurs carcinoïdes : bilan provisoire et prospective
Biol. Méd. 1967, 5, 421-453.

67. PAGES (A.), MARTY (Ch.), BALDET (P.), PERALDI (R.).
Le syndrome neurofibromatose-carcinome médullaire thyroïdien-phéochromocytome.
Arch. Anat. Path. 1970, 18, 2, 137-142.

68. PALOYAN (E.), SCANU (A.), STRAUS (F.H.), PICHLEMAN (J.R.) and PALOYAN (D.).
Familial pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and parathyroid adenomas.
Amer. J. Med. Ass., 1970, 214, 1443-1447.

69. PARAF (A.).
Etude clinique d'une carcinoïdose hépatique d'origine bronchique probable suivie depuis deux ans.
R.M.F., 1965, 40, 1, 2-11.

70. PEARSE (A.G.E.)
The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the A.P.U.D. series and the embryologic physiologic and pathologic implications of the

concept.
J. Histochem. Cytochem., 1969, 17, 303-313.

71. PEARSE (A.G.E.).
The cytochemistry of the thyroid C cells and their relationship to calcitonin.
Proc. Roy. Soc., 1966, 164, 478-487, London, série B.

72. PEARSE (A.G.E.).
The charactéristics of the C cells and their significance in relation to those of other endocrine polypeptide cells and to the synthesis, storage and secretion of calcitonin.
Calcitonin 1969. Proceedings of the second symposium intern., 125-140 (Heinemann Ed.).

73. PEARSE (A.G.E.), POLAK (J.M.)
Neural crest origin of the endocrine polypeptide (A.P.U.D.) cells of the gastrointestinal tract and pancreas.
Gut, 1971, 12, 783-788.

74. PEARSON (C.M.), FITZGERALD (P.J.).
Carcinoid tumors. A re-emphasis of their malignant nature Review of 140 cases.
Cancer, 1949, 1005-1026.

75. PEART (W.S.), PORTER (K.A.), ROBERTSON (J.I.S.), SANDLER (M.) BALDOCK (E.).
Carcinoid syndrome due to pancreatic duct neoplasm secreting 5 H.T.P. and 5 H.T.
Lancet, 1963, 2, 239-242.

76. PROST (A.), RAMBAUD (J.C.), COTTIN (S.), BERNIER (J.J.)
Le cancer médullaire de la thyroïde.
Ann. Méd. Interne, 1971, 122, 709-720.

77. SANDLER (M.), KARIM (S.M.), WILLIAMS (E.D.)
Prostaglandins in amine peptide secreting tumors.
Lancet, 1968, 16, 1053-1055.

78. SANDLER (M.), SNOW (P.J.D.).
An atypical carcinoid tumor secreting 5 hydroxytryptophan.
Lancet, 1958, 1, 137-139.

79. SHAMES (J.M.), DHURANDARD (M.R.), BLACKARD (W.G.)
Insulin-secreting bronchial carcinoid tumor with widespreed metastasis.
Amer. J. Med., 1968, 44, 632-637.

80. SOLCIA (E.), SAMPIETRO (R.).
New methods for staining secretory granules and 5 hydroxytryptamine in the thyroid C cells.
Proc. symposium on thyrocalcitonin and the C cells, 1967, Taylor Heinemann Ed. London, 127.

81. SOLCIA (E.), VASALLO (G.), CAPELLA (C.).
Sélective staining of endocrine cells by basic dyes after-acid hydrolysis.
Stein. Tech. 1968, 43, 257.

82. STEEL (K.), BAERS (R.D.), ADAMS (D.O.)
Cushing's syndrome in association with carcinoid tumor of the lung.
J. Clin. Endocr. 1967, 27, 1285-1289.

83. STEINER (A.L.), GOODMAN (A.D.), POWER (S.R.)
Study of a kindred pheochromocytome, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease : multiple endocrine neoplasia type 2.
Medecine (Baltimore), 1968, 47, 371-409.

84. TASHJIAN (A.H.), HOWLAND (B.G.), MELVIN (K.E.), HILL (C.S.)
Immuno-assay of human calcitonin.
New Engl. J. Med., 1970, 283, 890-895.

85. THIBAULT (P.).
Actualités de la calcitonine.
Presse Méd., 1971, 79, 2451-2452.

86. THOMOPOULOS (P.), SAVOIE (J.C.), LEVY (R.).
L'épithelioma médullaire de la glande thyroïde.
Concours Médical, 1972, 94, 18, 3472-3478.

87. WALDENSTROM (J.), PERNOW (B.), SILWER (H.).
Case of metastasizing carcinoma (argentaffinoma) of unknown origin showing peculiar red flushing and uncreased amounts of histamine and 5 hydroxytryptamine in blood and urine.
Acta Med. Scand. 1956, 156, 73.

88. WEICHERT (R.F.)
The neural ectodermal origin of the peptide secreting endocrine glands. A unifying concept for etiology of multiple endocrine adenomatosis and the inappropriated secretion of peptide hormones by non endocrine tumors.
Amer. J. Med., 1970, 49, 323-241.

89. WILLIAMS (E.D.), BROWN (C.L.), DONIACH (I.).
Pathological and clinical findings in a serie of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid.
J. Clin. Path., 1966, 19, 103-113.

90. WILLIAMS (E.D.)
Diarrhea and thyroid carcinoma.
Proc. Roy. Soc. Med. 1966, 59, 602-603.

91. WILLIAMS (E.D.), KARIM (S.M.), SANDLER (M.).
Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid : a possible cause of the associeted diarrhéa.
Lancet, 1968, 1, 22-23.

92. WILLIAMS (E.D.), SANDLER (M.).
The classification of carcinoid tumors.
Lancet, 1963, 1, 238-239.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-